

Aus dem Pharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. Hans HERKEN

Pharmakologische Untersuchung
von Thiazan-Derivaten

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Peter RISCHKE

aus Mohrungen

1964

Aus dem Pharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Hans H e r k e n

PHARMAKOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

VON

THIAZAN-DERIVATEN

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Hans-Peter Rischke

aus Mohrungen

Dekan: Professor Dr. med. Adalbert L o e s c h k e

Referent: Professor Dr. med. Hans H e r k e n

Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Gerhard S e n f t



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 10.11.1964

Inhaltsverzeichnis:

I.	Einleitung	1
II.	Methodik	2
III.	Ergebnisse	5
A)	<u>Thiazanyl-Pyrazolon-Derivate</u>	5
1)	Akute Toxizität und Erscheinungsbild	8
2)	Temperatursenkende Eigenschaften der Verbindungen	14
3)	Spasmolytische Eigenschaften und Anti- histaminwirkung	17
4)	Prüfung der analgetischen Eigenschaften ...	19
B)	<u>Thiazanyl-Phenothiazin-Derivate</u>	27
1)	Toxizität	27
2)	Temperatursenkende Eigenschaft	32
3)	Wirkung gegenüber dem experimentellen Eiklar-Ödem	33
4)	Potenzierung des Hexobarbitalschlafes	33
5)	Potenzierung der Morphin-Analgesie	34
6)	Antihistaminwirkung	35
7)	Spasmolytische Eigenschaften	37
C)	<u>Thiazanyl-Nikotinsäure</u>	41
1)	Toxizität	41
2)	Wirkung auf den Blutdruck	42
D)	<u>Thiazanyl-Äthan-Derivate</u>	44
1)	Toxizität	44
2)	Prüfung an isolierten Organen	46
3)	Wirkung auf den Blutdruck	53
IV.	Diskussion	58
V.	Schluß	70
VI.	Literaturverzeichnis	72



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550805_0105

I. Einleitung:

In der vorliegenden Arbeit wird die pharmakologische Wirkung von Thiazanverbindungen beschrieben, die als Abkömmlinge bekannter Vertreter von Pharmaka gebildet wurden. Zur Untersuchung gelangten Verbindungen des Pyrazolons, des Phenothiazins, der Nikotinsäure und Thiazanyl-Äthan-Derivate.

Bisher ist über die Pharmakologie des Thiazans bzw. seiner Derivate nichts bekannt. Das Thiazan ist ein hydriertes, heterozyklisches Sechsringsystem, das in Stellung 1 ein Schwefel-, in Stellung 4 ein Stickstoffatom enthält. Heterozyklische Verbindungen sind oft in Pharmaka eingeführt worden, sei es bei den Abkömmlingen der Sulfonamide, der Antihistaminika, der Phenothiazine etc., wodurch Wirkungsveränderungen und Wirkungsverstärkungen erzielt wurden. Da uns eine größere Zahl von Thiazanderivaten zur Verfügung stand, war es möglich, Aussagen über den Einfluß einer Substitution verschiedener Klassen von Pharmaka durch den Thiazanring zu machen.

II. Methodik:

Für die Toxizitätsbestimmungen wurden Ratten und Mäuse beiderlei Geschlechts verwendet. Die Ratten gehörten den Inzuchtstämmen E-3, Wistar und Sprague-Dawley an. Als Nahrung erhielten die Tiere ein standartisiertes Trockenfutter und Wasser ad libitum. Die Substanzen wurden intraperitoneal, subkutan, intravenös und oral appliziert. Die Methode von K ä r b e r (1931) diente zur Errechnung der Dosis letalis für 50 % der Tiere (LD 50).

Da junge Tiere besonders leicht in ihrer Wärmeregulation durch Antipyretica zu beeinflussen sind (H e u b n e r 1933), wurde die temperatursenkende Eigenschaft der Substanzen an 50 bis 80 g schweren Ratten des E-3-Stammes getestet. Die Messung erfolgte durch Einführen eines Thermometers in das Rektum bis zu einer festgelegten Markierung. Vor der Applikation der zu prüfenden Verbindung wurde eine Stunde lang vorher die mittlere Normaltemperatur durch 4 bis 5 Messungen in Abständen von 15 Minuten bestimmt. Nach Gabe der Substanz ist in der ersten Stunde die Temperatur alle 10 bis 20 Minuten abgelesen worden, später in 60-Minuten-Abständen bis zur Erreichung der Ausgangslage. Die Raumtemperatur betrug 23 bis 24°C.

Die wirksamste der untersuchten Verbindungen der Thiazanyl-Pyrazolonklasse wurde außerdem mittels einer pyrogenhaltigen Substanz (P 952, ASTA-Werke) am Kaninchen geprüft und der Effekt mit der antipyretischen Wirkung von

Aminophenazon verglichen.

Die Untersuchung der Antihistamineigenschaften und der spasmolytischen Wirkung wurde nach M a g n u s (1904) am isolierten Meerschweinchendünndarm ausgeführt. Die Prüfung der einzelnen Abkömmlinge erfolgte gegen Histamin $1 \times 10^{-6} \text{M}$, Azetylcholin $1 \times 10^{-7} \text{M}$ und Bariumchlorid $1 \times 10^{-4} \text{M}$.

Um eine Aussage über die analgetische Wirksamkeit zu erhalten, wurden mehrere Methoden der Analgesieprüfung angewendet: Elektrische Reizung der Kaninchenzahnpulpa nach R u c k s t u h l (1939), Heizplattentest mit Mäusen bei 50°C nach W o o l f e und M a c d o n a l d (1944) und O h l s s o n (1953), Reizung des Peritoneums von Mäusen durch Phenylbenzochinon nach S i e g m u n d et al. (1957) und elektrische Reizung der Schwanzwurzel an der Ratte nach R e i n h a r d t und de B e e r.

Die Prüfung auf blutdrucksenkende Eigenschaften des Thiazanyl-Nicotinsäure-Derivats wurde an der decerebrierten Katze nach van E s f e l d (1930) durchgeführt: Äthernarkose bis zur Durchtrennung des Gehirns rostral des Tentorium cerebelli; auftretende Blutungen am äußeren Schädel und aus den Sinus wurden mit dem Thermokauter gestillt. Zur Verhinderung der Blutgerinnung in der Kanüle, die in die A. carotis eingebunden ist, wurde einmalig 50 mg/kg Heparin injiziert. Da die bei der Operation verlorengegangene Blutmenge nicht bestimmbar war, erhielt

das Tier nach beendeter Operation 20 ml 0,9 % NaCl-Lösung.

Im Falle der Thiazanyl-Äthan-Derivate wurde die eviscerierte Katze als Testobjekt benutzt. Es wurde folgendermaßen verfahren: Katzen im Gewicht von 2 bis 4 kg erhielten 1,25 g/kg intraperitoneal Urethan appliziert, wurden tracheotomiert, die A. carotis einer Seite präpariert, die V. jugularis der Gegenseite freigelegt und anschließend der gesamte Magen-Darm-Tractus mit den versorgenden Gefäßen abgebunden und reseziert. Macintosh und Perry (1950) geben diese Art der Prüfung als einen sehr empfindlichen Nachweis für Azetylcholin an. Die Empfindlichkeit soll der des Blutegelpräparates entsprechen. Nach der Operation wurden 30 mg/kg Heparin oder 7 mg/kg Liquoid^R zur Hemmung der Blutgerinnung gegeben. Anschließend erhielten die Tiere 1 mg/kg Mepyramin intravenös und 25 ml einer 0,9 % NaCl-Lösung oder die gleiche Menge Periston^R.

Blutegel- bzw. Froschrectuspräparate wurden nach den Angaben von Fühner (1918) bzw. Chang und Gaddum (1933) angefertigt. Die Badflüssigkeit bestand aus NaCl 6,0, KCl 0,075, $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,1 und NaHCO_3 0,3 auf einen Liter bezogen. Eserin wurde im Verhältnis 1 : 100 000 zugegeben.

Die Wirkung der Thiazanyl-Äthan-Verbindung auf die Azetylcholinesterase wurde manometrisch (Methode nach Ammon 1934) mit Human-Erythrozyten und Azetylcholin ($3 \times 10^{-3} \text{M}$) als Substrat bestimmt.

III. Ergebnisse:

A) Pharmakologische Untersuchung von Thiazanyl-Pyrazolon-Derivaten

Für die pharmakologische Untersuchung standen 15 Derivate des Aminophenazons zur Verfügung.

Eine Seitenkette der Konfiguration -N-C-C-N- wurde in Stellung 4 des Antipyrins eingefügt. Es war von Interesse festzustellen, inwieweit eine Wirkungsveränderung des Aminophenazons durch diese für gewisse Antihistaminica charakteristische Grundstruktur auftritt. Die Mehrzahl der Verbindungen enthielten eine Äthyl-, einige eine Propyl- bzw. Isopropylgruppe zwischen beiden Stickstoffatomen. Diese Gruppierung wird im folgenden mit R_2 bezeichnet.

Eine Substitution an den N-Atomen der Seitenkette sollte zeigen, ob diese Molekulanordnung die Wirkung der synthetisierten Substanzen beeinflusst; denn der histaminantagonistische Effekt von Äthylendiamin-Derivaten hängt wesentlich von den Substituenten an den Stickstoffatomen ab.

Das Stickstoffatom, das direkt am C_4 des Aminophenazons steht, wurde bei einer Verbindung direkt in den Thiazanring miteingebaut, zum andern mit verschiedenen Radikalen substituiert. In der einfachsten Form blieb der eine Methylrest des Dimethylaminoantipyrins bestehen.

Daneben erhielt es Benzyl-, Benzylchlorid-, Isobuthyl- und methansulfosaure Gruppen. Diese Abwandlungen sind im folgenden mit R_1 bezeichnet.

Die am zweiten Stickstoff der Seitenkette eingefügten Radikale R_2 bestanden aus einer Dimethylaminogruppe oder einem Thiazanring, der das zweite Stickstoffatom der Seitenkette enthielt. Auf diese Weise entstanden zu fast jeder Thiazanylverbindung die homologen Dimethylaminoderivate.

Tabelle 1 und das Konstitutionsschema geben eine Übersicht der untersuchten Verbindungen.

Die Substanzen lagen bis auf das Thiazanylantipyrin als Hydrochloride vor, die sich gut in Wasser lösten. Das Thiazanylantipyrin war erst bei einem pH von 2 bis 3 wasserlöslich.

Konstitutionsschema:

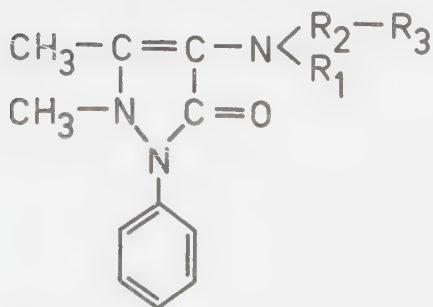
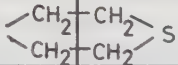


Tabelle 1:

Übersicht

Verbin- dung	Substituenten			Chemischer Name der Ver- bindung
	R ₁	R ₂	R ₃	
Aminophe- nazon	—CH ₃	—CH ₃	—	4-Dimethylaminoantipyrin
RR 9		—	—	4-Thiazanylantipyrin
RR 29	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —	—N< CH ₃ CH ₃	4-(Dimethylaminoäthyl-methyl)- aminoantipyrin HCl
RR 27	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —	—N<  S	4-(Thiazanyläthyl-methyl)- aminoantipyrin HCl
RR 30	—CH ₂ 	—CH ₂ —CH ₂ —	—N< CH ₃ CH ₃	4-(Dimethylaminoäthyl-benzyl)- aminoantipyrin HCl
RR 28	—CH ₂ 	—CH ₂ —CH ₂ —	—N<  S	4-(Thiazanyläthyl-benzyl)- aminoantipyrin HCl
RR 36	—CH ₂ 	—CH ₂ —CH ₂ —	—N<  S	4-(Thiazanyläthyl-benzyl- chlorid)-aminoantipyrin HCl
RR 45	—CH ₂ —CH—CH ₃ CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —	—N< CH ₃ CH ₃	4-(Dimethylaminoäthyl-isobu- tyl)-aminoantipyrin HCl
RR 46	—CH ₂ —CH—CH ₃ CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —	—N<  S	4-(Thiazanyläthyl-isobutyl)- aminoantipyrin HCl
RR 37	—CH ₂ —SO ₂ Na	—CH ₂ —CH ₂ —	—N< CH ₃ CH ₃	4-(Dimethylaminoäthyl-methan- sulfo-saures)-aminoantipyrin
RR 40	—CH ₂ —SO ₂ Na	—CH ₂ —CH ₂ —	—N<  S	4-(Thiazanyläthyl-methansul- fo-saures)-aminoantipyrin
RR 31	—CH ₃	—CH ₂ —CH— CH ₃	—N< CH ₃ CH ₃	4-(Dimethylaminoisopropyl- methyl)-aminoantipyrin HCl
RR 38	—CH ₂ 	—CH ₂ —CH— CH ₃	—N< CH ₃ CH ₃	4-(Dimethylaminoisopropyl- benzyl)-aminoantipyrin HCl
RR 39	—CH ₂ 	—CH ₂ —CH— CH ₃	—N<  S	4-(Thiazanlinoisopropyl-ben- zyl)-aminoantipyrin HCl
RR 26	—CH ₃	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—N<  S	4-(Thiazanylpropyl-methyl)- aminoantipyrin HCl
RR 25	—CH ₂ 	—CH ₂ —CH ₂ —CH ₂ —	—N<  S	4-(Thiazanylpropyl-benzyl)- aminoantipyrin HCl

1) Akute Toxizität und Erscheinungsbild

Die Tabellen 2 bis 4 zeigen die LD 50 nach intraperitonealer und oraler Applikation verglichen mit Aminophenazon.

Um die Verhältnisse zwischen Molekülgröße und toxischer Wirkung deutlicher zu machen, sind die Dosen für die LD 50 bei intraperitonealer Applikation von mg/kg in den Tabellen 2 und 3 auf μ mol/kg umgerechnet. Es ist auffällig, daß die Toxizität der Derivate des Aminophenazons mit steigendem Molekulargewicht zunimmt. In Tabelle 2 ist dieses Verhalten zusammengestellt. Eine Ausnahme bilden, wie zu erwarten, die methansulfosauren Derivate RR 37 und RR 40. Auch die Thiazanylpropylverbindung RR 26 fällt etwas aus der Reihe, da sie eine vergleichsweise zu hohe Toxizität besitzt.

Tabelle 2: Verhältnis von Molekulargewicht
zur Toxizität

Verbindung	Molekulargewicht	LD 50 i.p. μ mol/kg
Aminophenazon	231,29	550
RR 9	269,44	510
RR 29	314,05	950
RR 31	328,88	160
RR 45	366,95	410
RR 37	374,44	> 5400
RR 27	382,94	590
RR 26	396,57	250
RR 30	401,54	400
RR 38	414,57	510
RR 40	425,01	150
RR 40	427,26	> 4700
RR 28	460,64	150
RR 35	475,05	150
RR 39	475,05	110
RR 36	484,50	122

Die genauere Auswertung der Ergebnisse der Toxizitätsprüfung nach intraperitonealer Verabreichung der Substanzen ergibt folgende Beziehung zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung (Tabellen 3 und 4):

a.) Die Methansulfosäure-Derivate RR 37 (4-(Dimethylaminoäthyl-methansulfosaures)-aminoantipyrin) und RR 40 (4-(Thiazanyläthyl-methansulfosaures)-aminoantipyrin) sind praktisch wirkungslos. Die Giftigkeit der Verbindungen RR 9 (4-Thiazanylantipyrin) und RR 29 (4-(Dimethylaminoäthyl-methyl)-aminoantipyrin) entspricht der des Aminophenazons.

b.) Benzylsubstituierung in der Position R_1 führt zu einer Verstärkung der Toxizität dieser Substanzen (RR 30, RR 28, RR 38, RR 39, RR 35) gegenüber jenen mit einer Methylgruppe in R_1 (RR 29, RR 27, RR 31, RR 26). Entsprechendes gilt auch für die Einführung eines Isobutylrestes (RR 45, RR 46 gegenüber RR 29 und RR 27).

c.) Die toxische Wirkung der Thiazanylverbindungen ist mindestens doppelt so groß wie die der Dimethylaminoanalogen (Ausnahme bildet das Thiazanylantipyrin).

d.) Ersetzt man die Äthylgruppe in den Verbindungen RR 29, RR 30, RR 28 durch eine Isopropylgruppe (RR 31, RR 38, RR 39), treten keine wesentlichen Unterschiede in der tödlich wirkenden Dosis auf. Dagegen kann die Verlängerung der Kohlenstoffbrücke (Propylendiamin) zu einer Zunahme der Toxizität führen (RR 26 = Thiazanylpropylmethylantipyrin), offenbar jedoch in Abhängigkeit von der Art des Substituenten in R_1 (vgl. RR 27 : RR 26 bzw. RR 28 : RR 35).

Konstitutionsschema:

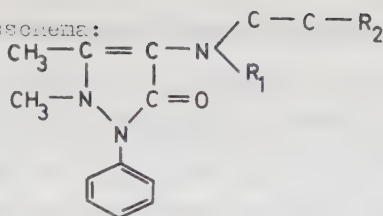


Tabelle 3:

Dosis letalis 50

(μ mol/kg i.p.)

(Aminophenazon = 950)

(Thiazanylphenazon = 970)

$\begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$	$-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{Na}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2$ 	$-\text{CH}_2$ 	$-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-\text{CH}_3$
$\begin{matrix} \text{CH}_3 \\ \diagup \\ -\text{N} \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	RR 37 5400	RR 29 950	RR 30 400	—	RR 45 410
$-\text{N}$ 	RR 40 4700	RR 27 390	RR 28 150	RR 36 120	RR 46 130

Bei der Betrachtung der oralen Toxizitäten können diese Beziehungen nicht so eindeutig festgestellt werden. Wie zu erwarten, sind alle Verbindungen oral weniger giftig als intraperitoneal appliziert. Darum ist bemerkenswert, daß die orale LD 50 von RR 28 der intraperitonealen gleich ist, eine Tatsache, die auf sehr gute Resorptionsverhältnisse schließen läßt.

Das in toxischen Dosen auftretende Wirkungsbild läßt eine gewisse Gesetzmäßigkeit (Tabelle 4) erkennen. Alle Substanzen mit einer Dimethylaminogruppierung erzeugen bei den Tieren Zuckungen, grobschlägigen Tremor und eine krampfhaftige Atmung. Toxische Gaben von Thiazanylderivaten verursachen schnell einsetzende klonische Krämpfe und den zeitweiligen Verlust des Stellreflexes, so daß die Tiere in Seitenlage geraten oder diese passiv ertragen.

Das Thiazanylantipyrin macht hiervon eine Ausnahme. Zu seinem Erscheinungsbild in toxischen Dosen gehören Zuckungen, tonische Krämpfe und eine krampfhaftige Atmung. Demgegenüber steht das Vergiftungsbild von Dimethylaminoantipyrin mit seinen wilden, klonischen Krämpfen.

Tabelle 4:

Toxizitätsverhältnisse

Verbindung	LD 50 (mg/kg)		Erscheinungsbild in toxischen Dosen
	i.p.	oral	
Amino-phenazon	220	500	Klonische Krämpfe, Seitenlage
RR 9	280	500	Zuckungen, krampfhaftes Atmung, tonische Krämpfe
RR 29	300	>1000	Zuckungen, grobschlägiger Tremor, krampfhaftes Atmung
RR 27	150	490	Klonische Krämpfe, Seitenlage, krampfhaftes Atmung
RR 30	160	400	Zuckungen, grobschlägiger Tremor, krampfhaftes Atmung
RR 28	60	75	Klonische Krämpfe, Seitenlage
RR 36	60	---	Klonische Krämpfe, Seitenlage, krampfhaftes Atmung
RR 45	150	---	Zuckungen, grobschlägiger Tremor, krampfhaftes Atmung
RR 46	55	165	Klonische Krämpfe, Seitenlage, krampfhaftes Atmung
RR 57	> 2000	---	keine Erscheinungen
RR 40	> 2000	---	keine Erscheinungen
RR 51	50	>1000	Zuckungen, grobschlägiger Tremor, krampfhaftes Atmung
RR 25	150	600	Zuckungen, grobschlägiger Tremor, krampfhaftes Atmung
RR 35	50	100	Klonische Krämpfe, Seitenlage
RR 40	50	600	Klonische Krämpfe, Seitenlage
RR 25	50	450	Klonische Krämpfe, Seitenlage

2) Temperatursenkende Eigenschaften der Verbindungen

Als Kriterium für die Beurteilung der Wirksamkeit der Substanzen galt der durch Aminophenazon bedingte Abfall der Temperatur nach 1 und 2 Stunden. Nur fünf der untersuchten Derivate zeigten noch nach diesem Zeitraum einen temperatursenkenden Effekt (RR 9, RR 30, RR 31, RR 38, RR 39).

Wird die Dosis, die 50 % der Tiere tötet, zu dem temperatursenkenden Effekt in Beziehung gesetzt, stellt sich heraus, daß die therapeutische Wirkungsbreite von RR 30, RR 31, RR 38 und RR 39 sehr klein ist. Etwa die Hälfte der Dosis letalis 50 wird benötigt, um eine Beeinflussung des Wärmehaushaltes zu erzielen. Das Thiazanylantipyrin (RR 9) ist schwächer wirksam als Aminophenazon, aber allen anderen Vertretern dieser untersuchten Klasse überlegen. Die Ringschlußbildung an der Dimethylaminogruppe des Aminophenazons zu einem Thiazanring scheint also keine Verstärkung in der Wirkung hervorzurufen.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse zusammengestellt.

In einem weiteren Versuch wurden Aminophenazon und RR 9 an Kaninchen mit experimentell erzeugtem Fieber miteinander verglichen. Abb. 1 zeigt den Verlauf der Temperatur nach Gabe von Aminophenazon, Abb. 2 den nach RR 9-Applikation. Aminophenazon bewirkt einen tieferen und längeren Abfall der Temperatur, während RR 9 nicht solchen

Tabelle 5: Temperatursenkende Wirkung

Verbin- dung	Dosis (mg/kg ip.)	Normal- wert	Abfall d. Temperatur. nach		P	
			60 Min.	120 Min.	60 Min.	120 Min.
Amino- phena- zon	80	38,1 $\pm$ 0,1	36,2 $\pm$ 0,3	36,4 $\pm$ 0,1	0,0027	0,0027
	50	38,3 $\pm$ 0,1	36,4 $\pm$ 0,5	36,8 $\pm$ 0,5	0,0027	0,0027
	25	37,9 $\pm$ 0,2	36,7 $\pm$ 0,3	37,1 $\pm$ 0,4	0,0027	0,005
RR 9	100	37,4 $\pm$ 0,3	35,7 $\pm$ 0,3	36,0 $\pm$ 0,6	0,0027	0,0027
	50	37,1 $\pm$ 0,6	36,2 $\pm$ 0,4	35,8 $\pm$ 0,5	0,05	0,0027
	25	37,7 $\pm$ 0,4	37,0 $\pm$ 0,5	36,7 $\pm$ 0,6	0,05	0,02
RR 29	150	37,9 $\pm$ 0,2	37,7 $\pm$ 0,5	37,6 $\pm$ 0,4		
RR 27	70	37,4 $\pm$ 0,2	37,0 $\pm$ 0,2	37,1 $\pm$ 0,3		
RR 30	90	37,8 $\pm$ 0,2	36,3 $\pm$ 0,7	37,2 $\pm$ 0,1	0,0027	0,0027
	60	38,0 $\pm$ 0,2	36,9 $\pm$ 0,4	37,1 $\pm$ 0,9	0,0027	
	30	37,9 $\pm$ 0,1	37,8 $\pm$ 0,2	37,5 $\pm$ 0,2		
RR 28	30	37,4 $\pm$ 0,2	37,2 $\pm$ 0,3	37,3 $\pm$ 0,4		
RR 36	30	37,6 $\pm$ 0,7	36,6 $\pm$ 0,5	36,5 $\pm$ 0,7		
RR 46	30	37,5 $\pm$ 0,3	36,8 $\pm$ 0,7	37,1 $\pm$ 0,6		
RR 37	400	37,0 $\pm$ 0,2	36,7 $\pm$ 0,2	36,9 $\pm$ 0,4		
RR 40	400	37,4 $\pm$ 0,7	37,5 $\pm$ 0,3	37,8 $\pm$ 0,3		
RR 31	150	37,7 $\pm$ 0,2	35,4 $\pm$ 0,5	37,0 $\pm$ 0,5	0,0027	
	80	37,5 $\pm$ 0,3	37,0 $\pm$ 0,3	37,1 $\pm$ 0,2		
RR 38	90	37,3 $\pm$ 0,2	34,8 $\pm$ 0,9	35,7 $\pm$ 0,3	0,0027	0,0027
	60	37,4 $\pm$ 0,4	35,8 $\pm$ 0,7	36,8 $\pm$ 0,3	0,0027	
	30	37,3 $\pm$ 0,4	36,8 $\pm$ 0,3	37,0 $\pm$ 0,7		
RR 39	30	37,4 $\pm$ 0,1	35,7 $\pm$ 0,2	36,5 $\pm$ 0,4	0,0027	0,0027
	15	37,2 $\pm$ 0,3	37,0 $\pm$ 0,3	36,4 $\pm$ 0,4		
RR 26	40	37,4 $\pm$ 0,5	37,5 $\pm$ 0,5	37,1 $\pm$ 0,4		
RR 35	30	37,2 $\pm$ 0,3	36,8 $\pm$ 0,5	36,8 $\pm$ 0,5		

starken Einfluß auf die Temperatur hat und auch zeitlich kürzer wirkt.

Abb. 1:

Antipyrese-Versuch

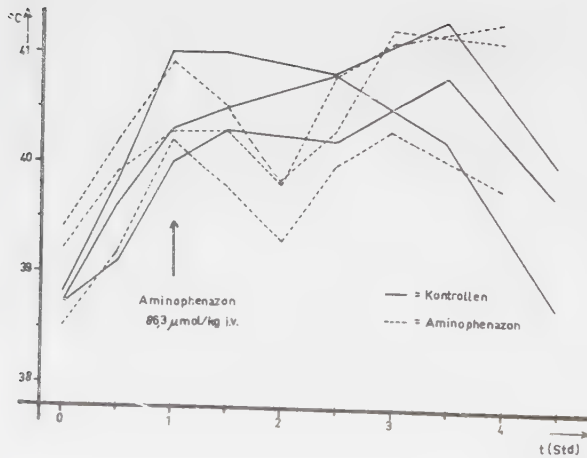
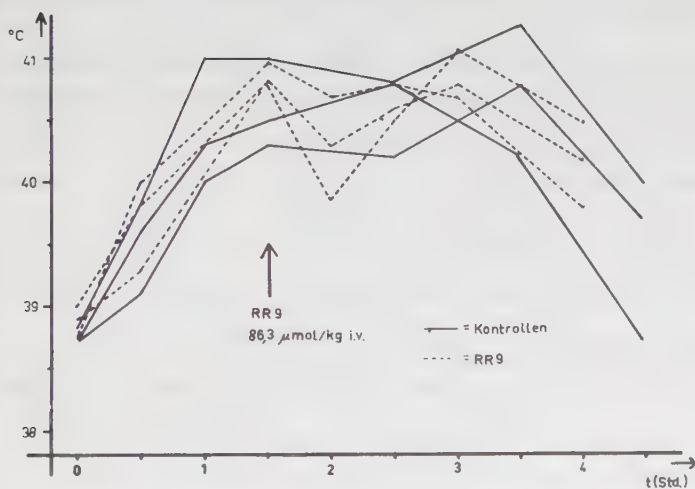


Abb. 2:

Antipyrese-Versuch



3) Spasmolytische Eigenschaften und Antihistaminwirkung

Auf Grund ihrer Struktur konnte man bei den Verbindungen eine Antihistaminwirkung erwarten. Wie in Tabelle 6 aufgeführt, ist diese Wirkung jedoch verhältnismäßig gering, verglichen mit einem Antihistaminikum wie Antazolin.

Die am stärksten wirksamen Verbindungen (RR 28, RR 36, RR 26 und RR 35) zeigen eine Antihistaminwirkung, die sich von den übrigen um eine Zehnerpotenz (berechnet auf molare Konzentration) unterscheidet.

Tabelle 6: Spasmolytische und Antihistamin-Wirkung

VERBINDUNG	HISTAMIN			AZETYLCHOLIN		
	keine Hemmung	angedeutete Hemmung	100 % Hemmung	keine Hemmung	angedeutete Hemmung	100 % Hemmung
Amino-phenazon	---	---	---	1×10^{-5}	5×10^{-4}	---
RR 9	---	1×10^{-5}	5×10^{-4}	---	1×10^{-5}	3×10^{-4}
RR 29	1×10^{-5}	1×10^{-4}	5×10^{-4}	1×10^{-5}	5×10^{-4}	---
RR 27	1×10^{-5}	5×10^{-5}	5×10^{-4}	1×10^{-6}	1×10^{-5}	5×10^{-4}
RR 30	1×10^{-5}	5×10^{-5}	5×10^{-4}	1×10^{-5}	1×10^{-4}	---
RR 28	---	1×10^{-5}	5×10^{-5}	1×10^{-6}	1×10^{-5}	5×10^{-5}
RR 36	---	1×10^{-6}	5×10^{-5}	1×10^{-6}	1×10^{-5}	5×10^{-5}
RR 45	1×10^{-5}	1×10^{-4}	5×10^{-4}	1×10^{-6}	1×10^{-5}	1×10^{-4}
RR 46	---	1×10^{-5}	3×10^{-4}	1×10^{-6}	5×10^{-6}	1×10^{-5}
RR 37	1×10^{-4}	1×10^{-3}	---	1×10^{-4}	---	---
RR 40	1×10^{-5}	1×10^{-4}	1×10^{-3}	---	---	---
RR 31	---	1×10^{-4}	1×10^{-3}	1×10^{-5}	5×10^{-4}	---
RR 38	5×10^{-6}	5×10^{-5}	5×10^{-4}	1×10^{-5}	---	3×10^{-4}
RR 39	1×10^{-5}	1×10^{-5}	1×10^{-4}	1×10^{-6}	1×10^{-5}	5×10^{-5}
RR 26	---	1×10^{-5}	5×10^{-5}	1×10^{-6}	---	3×10^{-5}
RR 35	1×10^{-6}	1×10^{-5}	3×10^{-5}	1×10^{-6}	---	1×10^{-5}
Anta-zolin	---	1×10^{-7}	5×10^{-7}	---	---	---

Die Werte in der Tabelle geben die molaren Endkonzentrationen in 15 ml Badflüssigkeit an. Die Substanzen wurden vor der Histamin- bzw. der Azetylcholingabe dem Bad zugegeben.

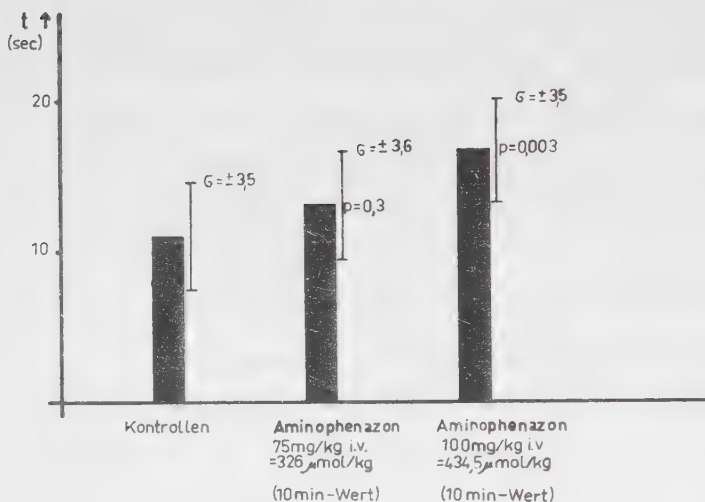
Auch die spasmolytischen Eigenschaften gegenüber Azetylcholin sind im allgemeinen relativ gering. Auffallend ist dagegen die verhältnismäßig starke spasmolytische Wirkung des Thiazanyläthyl-isobutyl-aminoantipyrins (RR 46) und des Thiazanylpropyl-benzyl-aminoantipyrins (RR 35). Beide Verbindungen sind in dieser Beziehung etwa hundertmal wirksamer als Aminophenazon.

4) Prüfung der analgetischen Eigenschaften

Im folgenden wurde versucht, eine möglichst genaue Aussage über eventuell vorhandene analgetische Eigenschaften der neuen Verbindungsklasse zu erhalten. Deshalb kamen verschiedene Methoden der Analgesieprüfung zur Anwendung: 1. Heizplattentest, 2. elektrische Reizung des Kaninchenzahns, 3. elektrische Reizung des Rattenschwanzes und 4. Phenylbenzochinon-Test. Wegen der relativ hohen Toxizität der übrigen anderen untersuchten Verbindungen wurde nur das Thiazanylantipyrin (RR 9) eingehender geprüft und die Wirkung mit der des Aminophenazons und des Morphins verglichen. Die Abbildungen geben die Ergebnisse wieder.

Abb. 3:

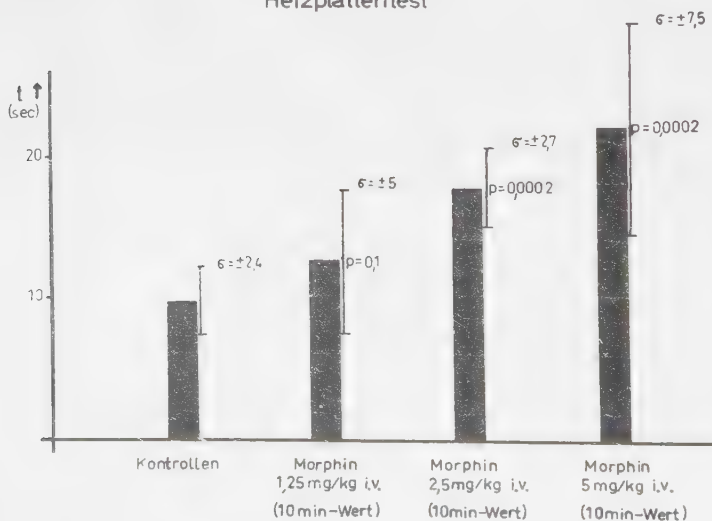
Heizplattentest



Anzahl der Tiere in jeder Gruppe 10. Bei 100 mg/kg i.v. krampften 3 Tiere.

Abb. 4:

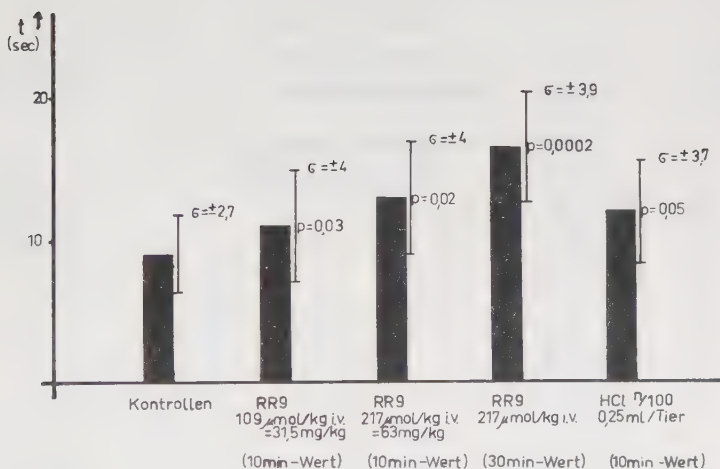
Heizplattentest



Anzahl der Tiere in jeder Gruppe 10.

Abb. 5:

Heizplattentest



Anzahl der Tiere in jeder Gruppe 10. Bei 63 mg/kg i.v. traten bei 5 Tieren tonisch-klonische Krämpfe auf, daher wurde nach 30 Min. nochmals die Reaktionszeit gemessen.

Abb. 6:

Analgesie - Prüfung am Kaninchenzahn

Aminophenazon 20mg/kg i.v.

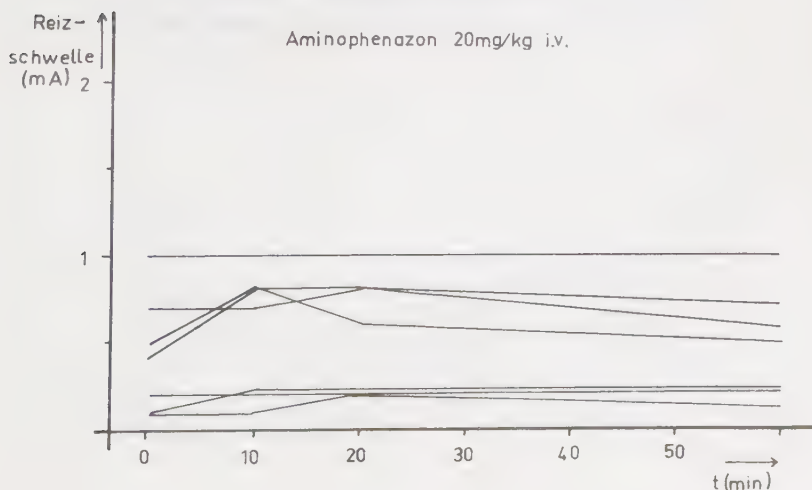


Abb. 7:

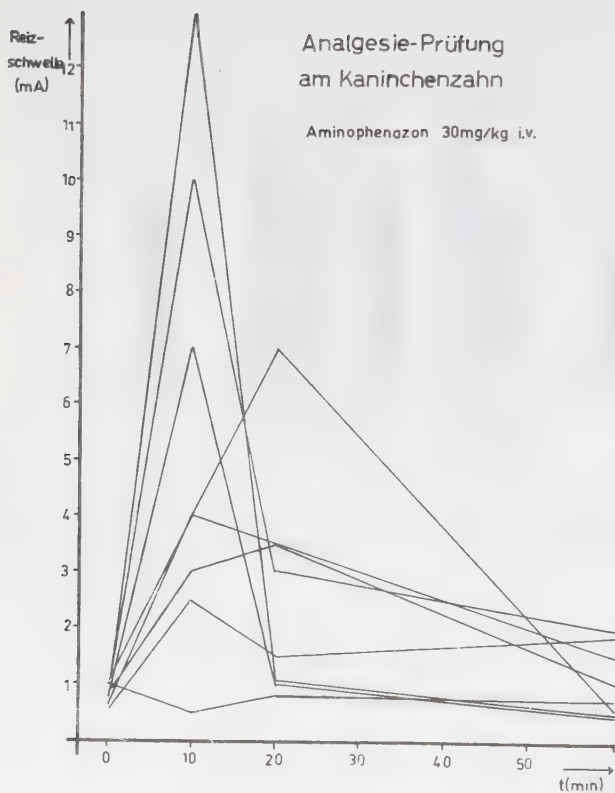


Abb. 8:

Analgesie-Prüfung
am Kaninchenzahn

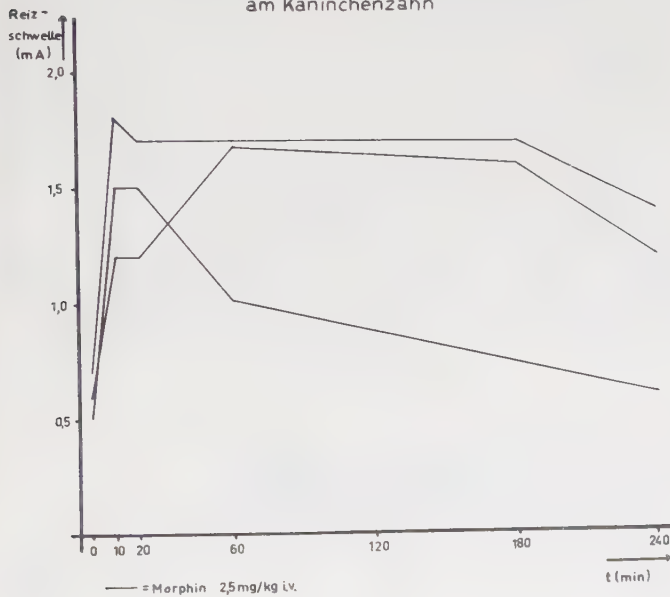
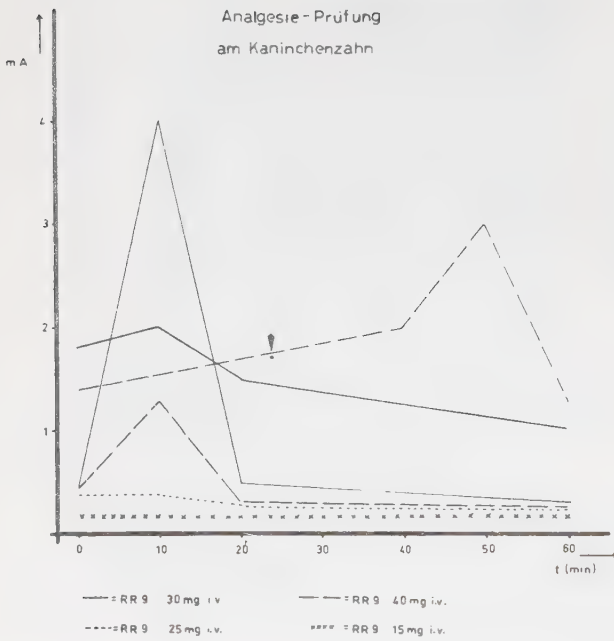


Abb. 9:



! = 0 - 40 Min. keine Messung, da das Tier krampfte.

Abb. 10:

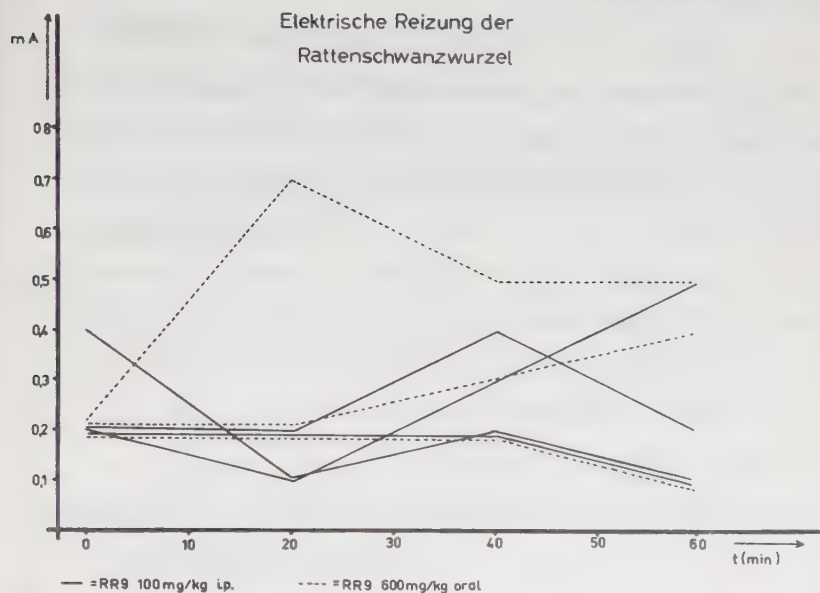
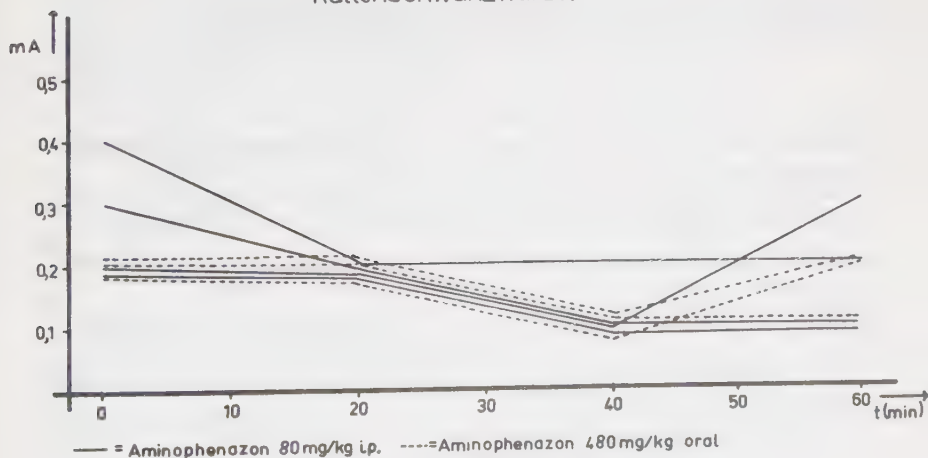


Abb. 11:

Elektrische Reizung der
Rattenschwanzwurzel



Phenylbenzochinon-Analgesietest:

Mäuse im Gewicht von 15 bis 20 g erhielten 20 Minuten vor der Applikation von Phenylbenzochinon Aminophenazon in einer Dosis von 50 mg/kg und 100 mg/kg subkutan, Morphin 2 mg/kg und 1 mg/kg subkutan und RR 9 in einer Menge von 126 mg/kg (äquimolar mit 100 mg/kg Aminophenazon) subkutan. Phenylbenzochinon wurde als 0,01 % Lösung, die nur bei sehr starker Erwärmung in dieser Konzentration in Wasser gelöst werden konnte, verwendet. Die Tiere erhielten 0,5 ml dieser Lösung intraperitoneal gespritzt. In jeder Gruppe wurden 10 Tiere behandelt.

Die folgende Tabelle 7 zeigt die Ergebnisse dieser Untersuchung. Die Prozentzahlen in der Tabelle drücken aus, wieviel der Tiere in jeder Gruppe nach der angegebenen Zeit mit Streckbewegungen und Abheben der hinteren Extremitäten reagiert haben.

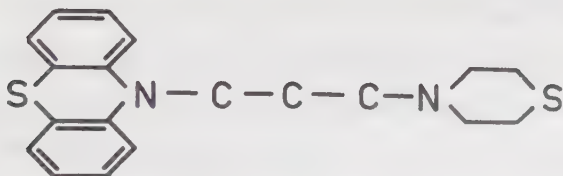
Tabelle 7: Analgesieprüfung mit Phenylbenzochinon

	Dosis mg/kg s.c.	REAKTION DER TIERE IN PROZENT NACH			
		5 Min.	10 Min.	20 Min.	30 Min.
Kontrollen	---	60 %	100 %		
Aminophenazon	100 mg				40 %
Aminophenazon	50 mg		90 %		
RR 9	126 mg	50 %	100 %		
Morphin	2 mg			40 %	
Morphin	1 mg	50 %	100 %		

B) Pharmakologische Untersuchung von Thiazanyl-Phenothiazinen

Die Verbindung N-(3-N'-Thiazanpropyl)-phenothiazin (RR 15) lag in Form eines Tartrates (gut wasserlöslich) und in der weniger gut wasserlöslichen Form eines Hydrochlorides vor.

Formel:



Promazin, Chlorpromazin und Promethazin wurden bei den pharmakologischen Untersuchungen des RR 15 als Vergleichssubstanzen verwendet.

1) Toxizität

Die Toxizität der Verbindung wurde an Ratten, Mäusen, Kaninchen und einem Hund untersucht.

Ratten vertrugen die orale, subkutane, intraperitoneale und intravenöse Applikation von RR 15 recht gut. Die toxischen Dosen liegen über denen vom Chlorpromazin beschriebenen. In der Tabelle 8 sind zum Vergleich auch

die Toxizitäten von anderen Phenothiazin-Derivaten angegeben, deren Werte aus der Literatur entnommen wurden.

Auffallend war bei den toxikologischen Untersuchungen, daß einige Tiere erst nach einem Zeitraum von 4 bis 6 Tagen starben, und in diesem Fall sogar Dosen von 100 mg/kg des RR 15 wirksam waren (s. Tabelle 9). Ein ähnliches Verhalten wird auch von anderen Phenothiazinverbindungen beschrieben. Daher wird in der Literatur die Dosis letalis 50 meist auf eine 24-stündige Beobachtungszeit bezogen.

Das Vergiftungsbild von RR 15 weist Unterschiede zu demjenigen anderer Phenothiazin-Derivate auf. Der "sedative" Effekt tritt bei der Applikation von RR 15 in nur sehr geringem Maße auf. 100 mg/kg intraperitoneal gespritzt zeigen noch keine äußerlich erkennbare Symptome. Bei höheren Dosen (250 mg/kg i.p.) werden die Tiere schlaff. Die Körpertemperatur sinkt deutlich ab. 500 mg/kg intraperitoneal gegeben führen bald nach der Injektion zu Trägheiterscheinungen, Verminderung der Muskulaturspannung und Verlangsamung der Atemfrequenz. 15 Min. nach der Injektion vertragen die Tiere Seitenlage. Die Körpertemperatur fällt nach 45 Min. auf 32°C. Nach einer Stunde tritt eine langsame Erholung ein. Diese beschriebenen Symptome treten nach intravenöser Verabreichung deutlicher und rascher ein. Dosen von 40 mg/kg i.v. sind ohne deutliche Erscheinungen verträglich. Selbst 100 mg/kg führen nicht zu einem tödlichen Erfolg.

Nach oraler Gabe ist eine toxische Wirkung nicht zu erzielen. Auch bei Mäusen und Kaninchen werden, um toxische Erscheinungen auszulösen, größere Dosen benötigt, als sie bei anderen Phenothiazinen beschrieben sind.

Ein 35 kg schwerer Hund vertrug eine oral verabreichte Dosis von 50 mg/kg ohne Intoxikationserscheinungen.

Die Prüfung der chronischen Toxizität wurde an 12 Ratten vorgenommen. Die Tiere erhielten täglich 10 mg/kg RR 15 subkutan. Nach 25 Tagen war kein Tier gestorben. Die Gewichtskontrolle ergab keine Verluste gegenüber unbehandelten Tieren. Vergiftungssymptome anderer Art ließen sich nicht feststellen.

Tabelle 8: Vergleich der Toxizitäten einiger Phenothiazin-Derivate

Dosis letalis 50

(mg/kg)

VERBINDUNG	KATTE				KAUS				KALINGLEN i.v.
	i.v.	i.p.	s.c.	oral	i.v.	i.p.	s.c.	oral	
Chlorpromazin	25 I+VI		30 III 50 III	450 V	70 V	250 I	200 II		15 II+VI
Promazin				350 V	60 V	200 I			
Perazin	80 IV	500 IV		1000 IV	75 IV	185 IV	560 IV	040 IV	25 IV
Morpholino-propyl-phenothiazin				1000 V	110 V				
RR 15	100	250		500		500			50

Literaturangaben:

- I. Friebe l , F l i c k und R e i c h l e
Arzneimittelf. 4, 171, 1954
- II. M a r q u a r d t , S c h u m a c h e r
Arzneimittelf. 4, 223, 1954
- III. B e r t i , C i m a
Arzneimittelf. 5, 73, 1955
- IV. N i e s c h u l z et al.
Arzneimittelf. 8, 199, 1958
- V. W i r t h et al.
Arzneimittelf. 8, 507, 1958
W i r t h et al.
Arch. int. Pharmac. 115, 1, 1958
- VI. C o u r v o i s i e r et al.
Arch. int. Pharmac. 92, 305, 1953

Tabelle 9: Toxische Wirkung einer einmaligen Dosis von

RR 15 (-tartrat)

(mg/kg intraperitoneal)

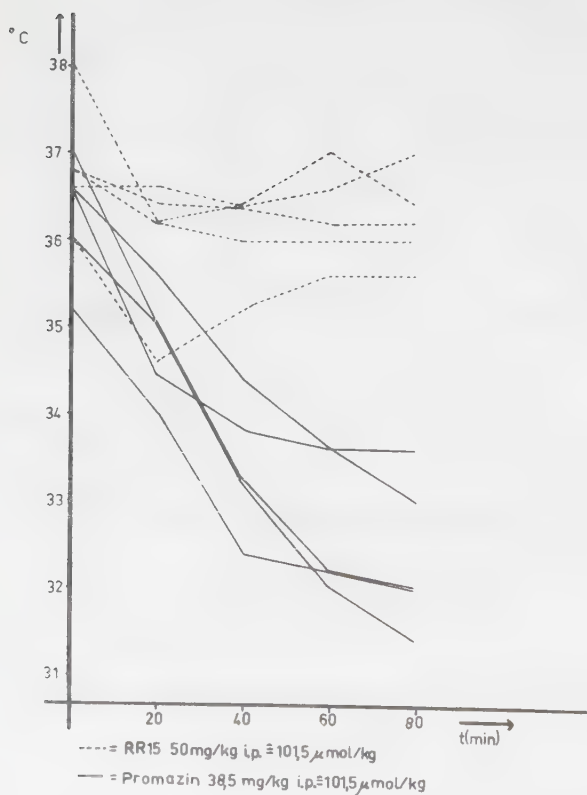
DOSES	ZAHL DER TIERE	TOD DER TIERE IN TAGEN NACH DER INJEKTION							
		0	1	2	3	4	5	6	7
750	3	3							
500	3	3							
250	3	1	2						
200	5	1	2	2					
125	3		1	2					
100	2						1		1

2) Temperatursenkende Eigenschaft

Die temperatursenkende Eigenschaft, an 50 g schweren Ratten geprüft, zeigt in äquimolaren Dosen zu Promazin einen nur sehr geringen Effekt.

Abb. 12:

Testung der temperatursenkenden Wirkung
von RR15 im Vergleich zu Promazin



3) Wirkung gegenüber dem experimentellen Eiklar-Ödem

Chlorpromazin hat nach C o u r v o i s i e r et al. (1953) eine Schutzwirkung gegenüber dem experimentellen Ödem nach Ovalbumin-Injektion. 5 mg/kg subkutan haben eine vollkommene Unterdrückung der Reaktion zur Folge. In der Tabelle 10 sind die Ergebnisse dieses Versuches angegeben. Es wurde, wie bei K r a m e r (1953) beschrieben, 5 ml/kg Eiklar intraperitoneal injiziert. Die Vorbehandlung mit 50 mg/kg subkutan RR 15 ergibt keine Beeinflussung des Ödems.

Tabelle 10: Testung der "antiphlogistischen" Wirkung
von RR 15 (Eiklar-Test)

RR 15			KONTROLLEN	
Zahl der Tiere mit Ödem* nach			Zahl der Tiere mit Ödem* nach	
50	80	200 Min.	80	200 Min.
5	6	6	5	3 (2 fraglich)

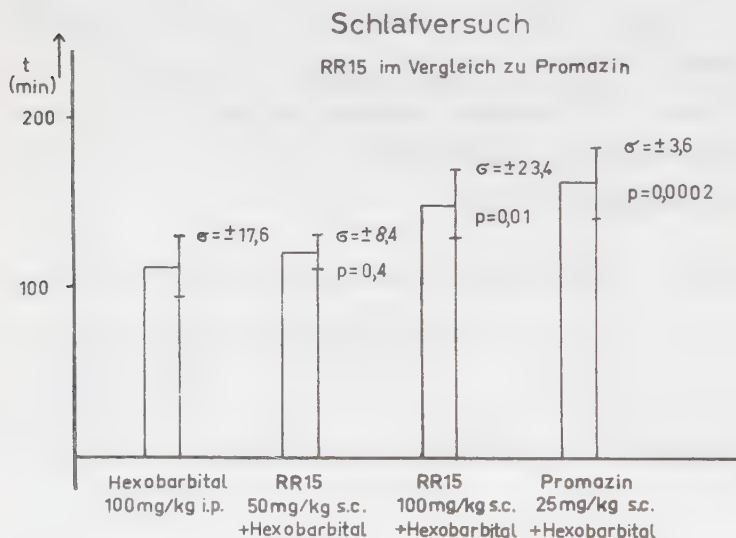
* = Zahl der Tiere in jeder Gruppe 6

4) Potenzierung des Hexobarbitalschlafes

In dieser Versuchsanordnung wurde geprüft, ob dem RR 15 die gleiche Fähigkeit wie anderen Phenothiazinverbindungen zukommt, die Wirkung der Hexobarbital-Narkose zu verstärken. Eine Dosis von 50 mg/kg subkutan des RR 15 ist wirkungslos. 100 mg/kg subkutan führen zu einer Verlängerung,

die aber immer noch unter derjenigen mit 25 mg/kg Promazin subkutan liegt. RR 15 ist demnach weniger wirksam als Promazin (Abb. 13).

Abb. 13:



Zahl der Tiere in jeder Gruppe 7

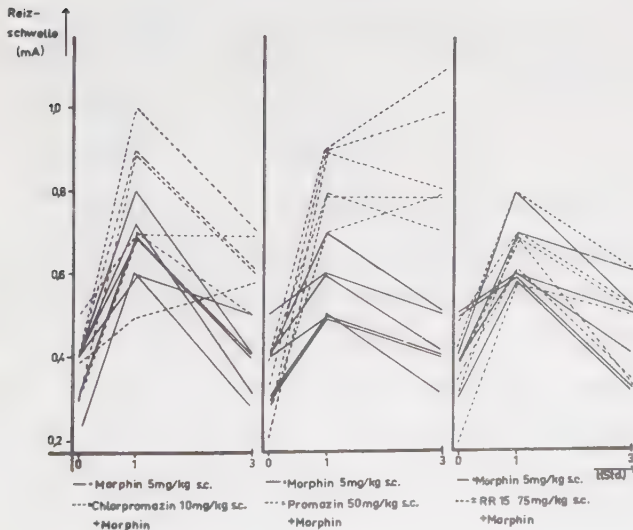
5) Potenzierung der Morphin-Analgesie

Weiterhin wurde untersucht, ob das RR 15 die analgetische Wirkung des Morphins verstärken kann. Die Testung erfolgte nach der Methode von Reinhardt und Debeer, die auf dem Prinzip der elektrischen Reizung der Rattenschwanzwurzel beruht. Die Abb. 14 zeigt den Verlauf

der Reizschwellenbestimmung nach Vorbehandlung mit Chlorpromazin (10 mg/kg s.c.), Promazin (50 mg/kg s.c.) und RR 15 (75 mg/kg s.c.). Diese Verbindungen wurden vor der Morphinapplikation (5 mg/kg s.c.) gegeben. Eine Verstärkung der Morphin-Analgesie durch RR 15 konnte nicht gefunden werden.

Abb. 14:

Restung der potenzierenden Wirkung von
Chlorpromazin, Promazin und RR 15 auf die
Morphin-Analgesie



6) Antihistaminwirkung

a) in vitro

Die Auswertung der Antihistamin-Eigenschaften erfolg-

te nach der Methode von Magnus am isolierten MeerschweinchenDünndarm. Es wurde jeweils die Konzentration ermittelt, die gegenüber 1×10^{-6} M Histamin keine Wirkung, eine ca. 50 % Hemmung und eine vollständige Hemmung verursachte. RR 15 besitzt (Tabelle 11) etwa $1/5$ der Antihistaminwirkung des Promazins und $1/10$ der Wirkung des Promethazins. Die Antihistaminica wurden der Badflüssigkeit eine halbe Minute vor der Histamingabe zugegeben.

Tabelle 11: Antihistaminwirkung in vitro

VERBINDUNG	keine Hemmung	50 % Hemmung	100 % Hemmung
Promethazin	1×10^{-8}	5×10^{-8}	1×10^{-7}
Promazin		1×10^{-7}	5×10^{-7}
RR 15	5×10^{-8}	5×10^{-7}	1×10^{-6}

Die Zahlen geben die molaren Endkonzentrationen pro 15 ml Badflüssigkeit an.

b) in vivo

Zur Kontrolle der in vitro gefundenen Ergebnisse wurde die Wirksamkeit der Phenothiazine gegenüber einer tödlichen Dosis (9 mg/kg s.c.) von Histamin am Meerschweinchen geprüft. Die Tiere erhielten 20 Min. vor der Histamingabe die Phenothiazin-Derivate intraperitoneal appliziert. Die Tabelle 12 zeigt, daß zwischen den untersuchten

Phenothiazinen keine Wirkungsunterschiede vorhanden sind.

Tabelle 12: Antihistaminwirkung in vivo

VERBIN- DUNG	Dosis (mg/kg)	Zahl der Tiere	Zahl der über- lebenden Tiere	Zahl der ge- storbenen Tiere
Kontrollen	-	13	0	13
Promethazin	1,0	11	9	2
Promazin	1,0	5	4	1
RR 15	1,0	6	4	2

7) Spasmolytische Eigenschaften

Die spasmolytische Wirkung von RR 15 wurde mit derjenigen von Promazin gegenüber der Azetylcholin- und Bariumchloridkontraktion nach der Methode von M a g n u s am Meerschweinchendünndarm geprüft. Die Tabelle 13 zeigt, daß die beiden untersuchten Verbindungen ungefähr gleich wirksam sind. RR 15 und Promazin wurden der Badflüssigkeit eine halbe Minute vor der Gabe von Azetylcholin- bzw. Bariumchlorid zugesetzt.

Tabelle 13: Spasmolytische Eigenschaften

VERBINDUNG	AZETYLCHOLIN ($1 \times 10^{-7} \text{M}$)		BARIUMCHLORID ($1 \times 10^{-4} \text{H}$)	
	50 % Hem- mung	100 % Hem- mung	50 % Hem- mung	100 % Hem- mung
Promazin	1×10^{-6}	5×10^{-6}	1×10^{-6}	1×10^{-5}
RR 15	5×10^{-7}	1×10^{-5}	1×10^{-6}	5×10^{-6}

Die Werte in der Tabelle geben die molaren Endkonzentrationen pro 15 ml Badflüssigkeit an.

Eine vergleichende Übersicht der Eigenschaften von RR 15 und Promazin ist in der Tabelle 14 angegeben.

Tabelle 14: Vergleichende Übersicht der Wirkungen von Promazin und RR 15

Verbindung	Toxizität	Sevative Wirkung	Temperatur- senkende Wirkung	Potenzierung Hexob. Morphin	Antihista- minwirkung in vitro	Antihista- minwirkung in vivo	Spasmo- lyt. Wirkg. in ACh BaCl ₂
Promazin	++	+	+++	+++	+++	+++	++
RR 15	+	∅	+	+	++	++	++

∅ = keine Wirkung
 + = schwache Wirkung
 ++ = deutliche Wirkung
 +++ = starke Wirkung
 ++++ = sehr starke Wirkung

Da die Antihistaminwirkung durch Einführung einer Isopropylgruppe verstärkt wird (Promethazin), war es von Interesse, die dem RR 15 entsprechende Isopropylverbindung zu untersuchen. Diese Verbindung lag unter der Bezeichnung RR 16/a = N-(1-methyl, 2-N-thiazanyläthyl)-phenothiazin vor. Leider erlaubte die sehr geringe Wasserlöslichkeit keinen genauen Vergleich mit Promethazin, besonders in vitro nicht.

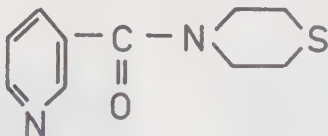
Die Dosis letalis 50 liegt über 600 mg/kg intraperitoneal an Ratten gegeben.

Eine Schutzwirkung gegenüber einer tödlichen Histamindosis von 9 mg/kg s.c. trat selbst nicht bei 25 mg/kg i.p., an Meerschweinchen durchgeführt, auf. Alle mit RR 16/a vorbehandelten Tiere starben, während Promethazin 1 mg/kg i.p. einen vollständig schützenden Effekt zeigte.

C) Pharmakologische Untersuchung eines Thiazanyl-Nikotinsäure-Derivats

Es lag nahe, die Diäthylamidgruppe des Nikethamids durch Einführung eines Schwefelatoms zu einem Thiazanring zu schliessen. Die dadurch neu gebildete Verbindung 3-Thiazanyl-nikotinsäure = RR 25 wurde auf ihre pharmakologischen Eigenschaften im Vergleich zu Nikethamid (Coramin^R) untersucht.

Formel:



1) Toxizität

Das Vergiftungsbild nach subkutaner Applikation an Ratten zeigt im Gegensatz zu Nikethamid Mattigkeit mit besonders auffallender kriechender Fortbewegungsweise, unterbrochen von zeitweilig auftretenden Zuckungen und klonischen Krämpfen. Bei der Nikethamidvergiftung befinden sich die Tiere dagegen in einem fortdauernden, hochgradigen Erregungszustand, der mit starkem Tremor, wildem Herumspringen und klonischen Krämpfen einhergeht.

Die Dosis letalis 50 wurde für RR 25 an Ratten nach intraperitonealer und subkutaner Injektion geprüft. Die LD 50 nach i.p.-Applikation liegt bei über 400 mg/kg.

Um einen tödlichen Effekt bei 50 % der Tiere nach subkutaner Verabreichung zu erzielen, werden mehr als 400 mg/kg benötigt; denn bei dieser Dosis stirbt noch kein Tier. Im Vergleich dazu liegt die LD 50 s.c. für Nikethamid nach eigenen Untersuchungen bei etwa 350 mg/kg. In der Literatur (H a u s c h i l d , Lehrbuch der Pharmakologie 1956; A l b u s , 1936; H a a s , 1936) sind etwas von meinem Befund abweichende Angaben zu finden. In der Tabelle 15 ist eine Übersicht der Toxizitätsverhältnisse angegeben.

Tabelle 15:

Toxizität

LD 50 (mg/kg)

Ratte

Applikation	Nikethamid	RR 25
i.p.	425*	500
s.c.	350; 475*	400

* = H a u s c h i l d , Lehrbuch der Pharmakologie 1956
A l b u s , Arch. experim. Pharmak. Path. 182, 471-476, 1936

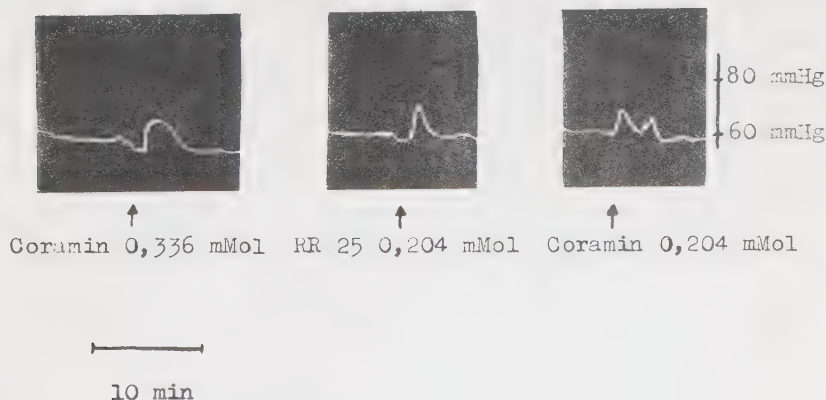
2) Wirkung auf den Blutdruck

An der decerebrierten Katze wurde RR 25 auf seine blutdruckwirksamen Eigenschaften im Vergleich zu Diäthylamid-

nikotinsäure untersucht.

Wie folgende Abb. 15 zeigt, sind beide Substanzen in äquimolaren Dosen nahezu gleich wirksam. Der Blutdruckanstieg nach Nikethamid (ca. 10 mm Hg) scheint zeitlich etwas verzögert abzuklingen, während nach RR 25-Gabe einer initialen Senkung ein Anstieg folgt, der dieselbe Höhe erreicht wie bei Nikethamid, aber schneller wieder absinkt.

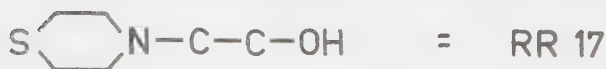
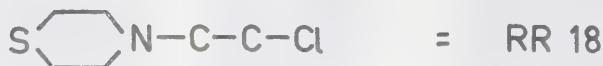
Abb. 15: Prüfung der blutdruckwirksamen Eigenschaft



D) Pharmakologische Untersuchungen von Thiazan-Äthan-Derivaten

Außer den Thiazan-Derivaten des Pyrazolons, des Phenothiazins und der Nikotinsäure wurden auch einfacher strukturierte Thiazan-Verbindungen des Äthans untersucht. Die beiden vorliegenden Verbindungen (s. auch Formelbild) waren β -Chloräthyl-thiazan = RR 18 und β -Hydroxyäthyl-thiazan = RR 17, die als Hydrochloride gut wasserlöslich waren.

Formelbilder:



1) Toxizität

Das Vergiftungsbild von RR 18 bei Ratten nach intraperitonealer Gabe bestand aus bald einsetzender steigender Unruhe und ruckhafter Atmung, die stark an ein bronchospasmusähnliches Bild denken ließ. Weiterhin traten dann klonische Krämpfe mit nachfolgendem Verlust des Stellreflexes auf. Die Hälfte der Tiere starb bei 70 mg/kg.

Eine Vorbehandlung der Ratten mit 100 mg/kg i.p. Atropin, 30 Min. vorher, konnte den nach RR 18 auftretenden Effekt auf die Atmung nicht beseitigen. Eine Schutzwirkung von Atropin gegenüber einer tödlichen Dosis RR 18 war gleichfalls nicht festzustellen.

RR 17 war an Ratten bis zu Dosen von 700 mg/kg i.p. ohne äußerlich sichtbare Erscheinungen.

Bei Mäusen war das toxische Erscheinungsbild von RR 18 ähnlich. Auffallenderweise entwickelt sich bei ihnen nach 5 bis 6 Stunden p.a. ein Zustand, der dem von Goldin et al. (1948) nach Gabe von β -Chloräthylaminen beschriebenen neurologischen Bild der "Drehsucht" oder "waltzing syndrome" entsprach. Die Symptomatik bestand aus starkem Zittern, besonders bei Bewegungen, permanentem Hin- und Herbewegen des Kopfes mit zeitweiliger Retropulsion, Herumlaufen im Käfig, das den Eindruck der Desorientierung machte. Nach 24 Stunden hatte sich dieses neurologische Bild voll entwickelt und hielt über Wochen an. Mit Chlorpromazin, 10 mg/kg s.c., konnte man diesen Erregungszustand unterdrücken, während 5 mg/kg Hydergin^R s.c. wirkungslos waren. Rothlin^R und Cerletti (1952) konnten die Erscheinungen der kongenital bei Mäusen auftretenden "Drehsucht" mit Hydergin^R, 1 bis 2 mg/kg s.c., hemmen. Eine weitere Substanz, die die "Drehsucht" hervorrufen kann, ist Aminodipropioni-

tril. R u d b e r g (1957) beschrieb, daß Hydergin^R in diesem Fall ohne Wirkung ist, daß aber Chlorpromazin eine Verminderung der Symptome in einer Dosis von 5 mg/kg i.p. hervorruft.

Als spezifischen Nachweis für diese neurologischen Erscheinungen gaben G o l d i n et al. den S c h w i m m t e s t an. Bei der Anwendung dieser Untersuchung bei den mit RR 18 behandelten Tieren stellte sich heraus, daß diese, im Gegensatz zu den Kontrollen, nicht imstande waren, sich über Wasser zu halten.

Zum Vergleich wurden orientierende Untersuchungen mit β -Chloräthyl-morpholin-hydrochlorid = RR 83 und Diäthylamino- β -chlor-äthan-hydrochlorid = RR 84 an Mäusen durchgeführt. Toxizität und neurologische Veränderungen waren dieselben wie mit RR 18. Die Tiere konnten ebenfalls nicht schwimmen.

In der Tabelle 16 sind die Werte für die LD 50 nach intraperitonealer Verabreichung der angewandten Substanzen angegeben.

2) Prüfung an isolierten Organen

a) Isolierter Dünndarm

Da die Wirkung von RR 18 in mancher Beziehung an den Effekt von Azetylcholin oder Histamin erinnerte, wurde die Wirkung dieser Verbindung mit dem isolierten Darm

untersucht. Verwandt wurde die Anordnung nach M a g -
n u s (1904).

Tabelle 16: Toxizität

LD 50

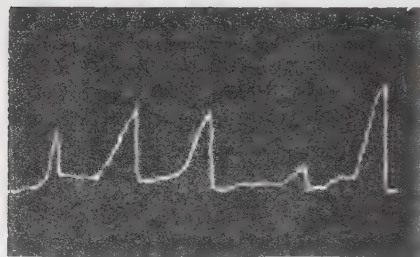
(Maus)

VERBINDUNG	MOLEKULARGEWICHT	mg/kg i.p. = mmol/kg i.p.	
RR 18	202,2	120	0,62
RR 17	183,7	700	
RR 83	186,1	200	1,07; 0,87*
RR 84	172,1	150	0,87; 0,41*

* = Werte von G o l d i n et al. (1948)

In einer Endkonzentration von $1 \times 10^{-4} \text{M}$ erzeugt RR 18 am Darm eine Kontraktion, die sich langsam nach 30 bis 60 Sekunden entwickelt. Der Effekt läßt sich nur schwer wieder auswaschen. Auch sind die Kontraktionshöhen je nach Darmempfindlichkeit sehr unterschiedlich (s. Abb. 16). Mit Atropin $5 \times 10^{-8} \text{M}$ ist die Wirkung des RR 18 aufzuheben (s. Abb. 17). Desgleichen verhindert Promethazin $1 \times 10^{-7} \text{M}$ die Kontraktion vollständig. Die Abbildungen 18 und 19 geben die Promethazin-Wirkung auf die RR 18-Kontraktion am Darm wieder.

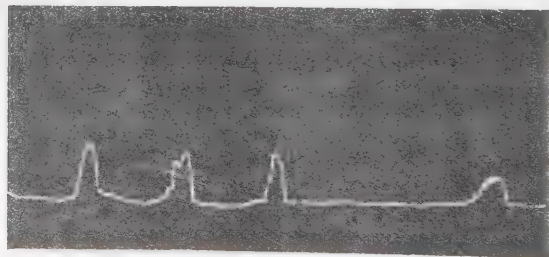
Abb. 16: Isolierter Dünndarm



↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑
 18 18 18 Atr 18 18

18 = RR 18 $1 \times 10^{-4} M$
 Atr = Atropin $1 \times 10^{-6} M$, 30 Sek. vor RR 18-Gabe dem Bad
 zugesetzt.

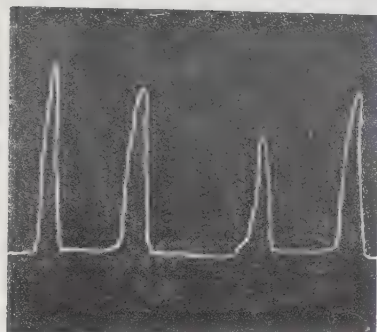
Abb. 17: Isolierter Dünndarm



↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑
 18 18 18 Atr 18 18

18 = RR 18 $1 \times 10^{-4} M$
 Atr = Atropin $5 \times 10^{-6} M$, 30 Sek. vor RR 18-Gabe dem Bad
 zugesetzt.

Abb. 18: Isolierter Dünndarm



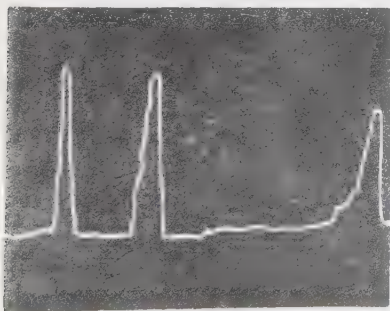
↑ ↑ ↑ ↑ ↑

18 18 Ats 18 18

18 = RR 18 $1 \times 10^{-4} M$

Ats = Promethazin $1 \times 10^{-6} M$, 30 Sek. vor RR 18-Gabe dem Bad zugesetzt.

Abb. 19: Isolierter Dünndarm



↑ ↑ ↑ ↑ ↑

18 18 Ats 18 18

18 = RR 18 $1 \times 10^{-4} M$

Ats = Promethazin $1 \times 10^{-6} M$, 30 Sek. vor RR 18-Gabe dem Bad zugesetzt.

b) Blutegel-Präparat

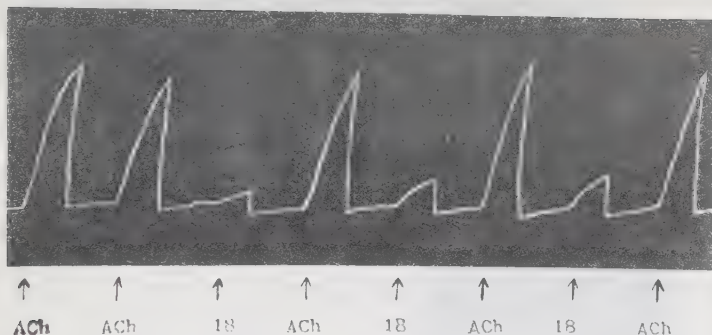
Die im Grunde genommen recht unspezifischen Wirkungen des RR 18 auf die Atmung und den Darm, die durch geringe Dosen von Atropin unterdrückt werden konnten, ließen insgesamt an einen "azetylcholinartigen" Effekt denken. Eine spezifische und empfindliche Nachweismethode für Azetylcholin stellt die Rückenmuskulatur des Blutegels dar. Deshalb wurden Untersuchungen mit RR 18 am Blutegel-Präparat nach F ü h n e r durchgeführt. Abhängig von der Empfindlichkeit des Präparates, verursachten Endkonzentrationen von $3 \cdot 5 \times 10^{-4} M$ eine Kontraktion. Einige Blutegel-Präparate sprachen jedoch auf diese Konzentrationen des Pharmakons nicht an. Die Abb. 20 zeigt die Wirkung des RR 18 auf das Blutegel-Präparat im Vergleich zu Azetylcholin.

Andererseits bestand auch die Möglichkeit, daß RR 18 die Wirkung des Azetylcholins verstärken kann. Es wurde daher versucht, ob unterschwellige Konzentrationen von Azetylcholin und RR 18 zusammengegeben eine Addierung ihrer Wirkung erfahren. Wie aus der Abb. 21 zu ersehen ist, ist das der Fall.

Die Verbindungen RR 83 = Morpholino- β -chloräthan und Diäthylamino- β -chloräthan = RR 84 sind am Blutegel-Präparat und Meerschweinchenlunddarm in ähnlichen Konzentrationen wirksam. Die dem RR 18 analoge Hydroxy-Verbindung = RR 17 ist bei beiden Versuchsanordnungen in diesen Konzentrationen unwirksam.

Abb. 20:

Blutegel-Präparat



ACh = Azetylcholin $1 \times 10^{-7} \text{M}$

18 = RR 18 in aufsteigenden Konzentrationen (1,3 und $5 \times 10^{-4} \text{M}$) von links nach rechts.

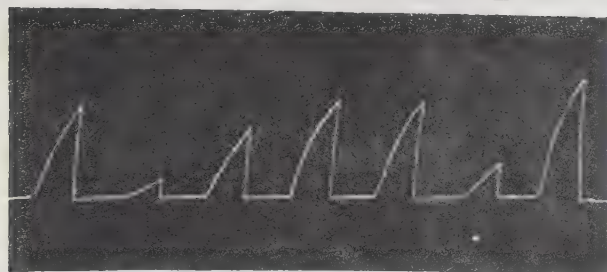
c) Frosch-rectus-Präparat

Diese Versuchsanordnung erwies sich als etwas geringer empfindlich gegenüber Azetylcholin und RR 18. Konzentrationen von $2 \times 10^{-7} \text{M}$ für Azetylcholin und $5 \times 10^{-4} \text{M}$ für RR 18 wurden benötigt, um einen sichtbaren Effekt zu erzielen (s. Abb. 19).

d) Hemmung der Azetylcholinesterase

Die Wirkung auf das Blutegel-Präparat konnte dadurch zu erklären sein, daß durch RR 18 der enzymatische Abbau des Azetylcholins gehemmt wird. Eine derartige Erklärungs-möglichkeit scheidet jedoch aus, da RR 18 keine der-

Abb. 22: Frosch-Rectus-Präparat



↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑
ACh 18 ACh ACh ACh 18 ACh

ACh = Azetylcholin $2 \times 10^{-7} \text{ M}$

18 = RR 18 in aufsteigender Konzentration (3 und $5 \times 10^{-4} \text{ M}$) von links nach rechts.

artige Hemmwirkung gegenüber der Azetylcholinesterase besitzt. Die Versuche wurden so durchgeführt, daß menschliche Erythrozyten als Quelle für die Azetylcholinesterase dienten und die Aktivität von Humanserum als Serumcholinesterase manometrisch nach A m - m o n (1931) in Gegenwart von RR 18 $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ und $5 \times 10^{-4} \text{ M}$ bestimmt wurde. Es ergaben sich keine Unterschiede gegenüber den Kontrollen.

3) Wirkung auf den Blutdruck

An der eviszerierten Katze nach P e r r y und M a c i n t o s h erfolgte die Prüfung von RR 18 auf

blutdruckwirksame Eigenschaften. RR 18 in wässriger Lösung verursachte in Dosen von 1 mg/kg i.v. einen Blutdruckabfall, der aber nach 10 bis 20 Sekunden wieder das vorangegangene Niveau erreicht hatte. Azetylcholin 0,008 bis 0,08 μ /kg i.v. erzeugten ebenfalls einen Abfall, der in den meisten Fällen von einem gegenregulatorischen Anstieg gefolgt war. Die Wirkung der wässrigen Lösung von RR 18 sowie von Azetylcholin war durch Atropin aufhebbar. RR 17 war in Dosen von 2 bis 5 mg/kg i.v. ohne Einfluss auf den Blutdruck. Das Ergebnis der Blutdruckuntersuchung ist in den Abbildungen 23 und 24 wiedergegeben.

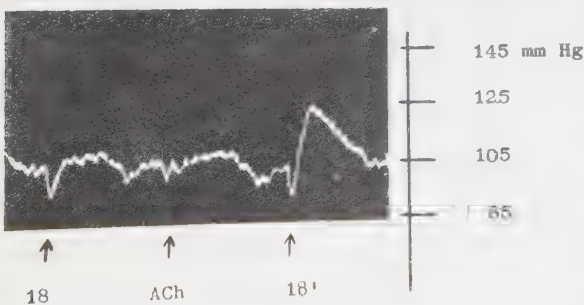
Es ist bemerkenswert, daß die chlorierte Verbindung wesentlich wirksamer als die entsprechende Hydroxyverbindung ist. Wegen der strukturellen Ähnlichkeit des Chloräthyl-Derivats mit bestimmten alkylierenden Verbindungen vom Typ des N-Losts lag es nahe, auch hier die Möglichkeit einer alkylierenden Wirkung in Betracht zu ziehen. Bekanntlich laufen alkylierende Reaktionen gut im alkalischen Milieu ab. Die wässrige Lösung von RR 18 wurde daher auf einen pH-Wert von etwa 9 bis 10 eingestellt und nach 4 bis 5 Stunden wieder auf einen neutralen pH-Bereich eingestellt. Dabei stellte sich heraus, daß der pH von selbst auf niedrige Werte zurückging. Diese Tatsache des pH-Abfalls wird von B r o c k und H o h o r s t (1961) durch die zunehmende Ionisation der β -Chloräthyl-Funktion, d.h. Freiwerden von Chlorid- und H-Wasserstoffionen, in alkalischer Lösung erklärt.

Die so behandelte Lösung von RR 18 zeigte folgende pharmakologische Wirkungsveränderungen:

1. Die Toxizität (LD 50) nahm nicht wesentlich ab, aber das oben beschriebene neurologische Erscheinungsbild trat nicht mehr auf. Die Tiere waren matt, z. T. schläfrig und ertrugen Seitenlage.
2. Die Kontraktionswirkung auf die Blutegelmuskulatur war wesentlich ausgeprägter als die einer gleichen Konzentration der unbehandelten Lösung entsprach (s. Abb. 25).
3. Auch die Wirkung auf den Blutdruck der Katze änderte sich prinzipiell. Nach initialer Senkung war ein Anstieg des Blutdruckes um ca. 40 mm Hg festzustellen. Mit Atropin war der initiale Abfall zwar zu verhindern, der Anstieg des Blutdruckes wurde aber nicht aufgehoben. In Abb. 25 und 24 ist die Blutdruckwirkung dargestellt.

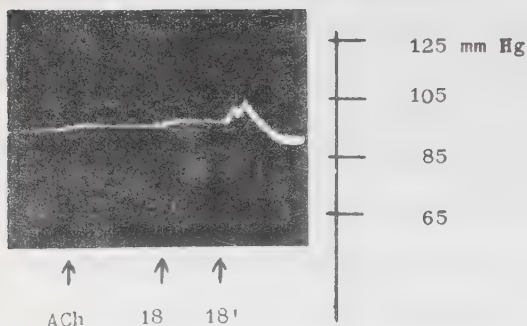
Abb. 25:

Blutdruckversuch



18 = RR 18 1 mg/kg i.v. normale wässrige Lösung
18' = RR 18 0,5 mg/kg i.v. alkalische Lösung
ACh = Azetylcholin 0,008/kg i.v.

Abb. 24: Blutdruckversuch



Vorbehandlung mit Atropin 2 mg/kg s.c.

18 = RR 18 1 mg/kg i.v. normale wässrige Lösung

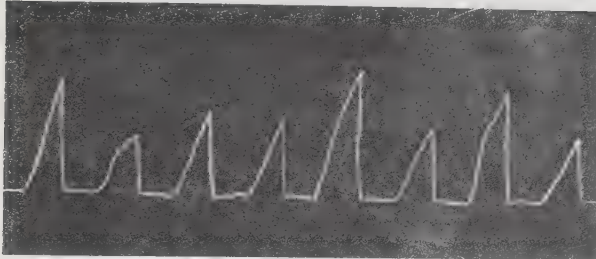
18' = RR 18 0,5 mg/kg i.v. alkalische Lösung

ACh = Azetylcholin 0,16 γ /kg i.v.

Eine auf pH 8 bis 9 gebrachte alkalische Lösung, die anschließend bei 70°C 15 Min. lang erwärmt wurde, zeigte ebenfalls ein Absinken des pH-Wertes, ein Vorgang, der schon während des Erwärmens auftrat. Die nachfolgende Toxizitätsprüfung ergab eine Zunahme in der tödlich wirkenden Dosis. Die Wirkung auf das Blutegel-Präparat nahm ab.

Abb. 25:

Blutegelmuskulatur



↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑ ↑
ACh 18 ACh ACh 18' ACh 18' ACh

ACh = Azetylcholin $1 \times 10^{-7} \text{M}$
18 = RR 18 $3 \times 10^{-4} \text{M}$ normale wässrige Lösung
18' = RR 18 $3 \times 10^{-4} \text{M}$ alkalische Lösung

IV. Diskussion

Zu A): Die Untersuchung der Wirkung der aufgezählten Pyrazolon-Derivate hat gezeigt, daß die Einführung der verschiedenen Radikale im großen und ganzen zu einer Zunahme der Toxizität, verglichen mit Aminophenazon, führte. Nur RR 9 (Thiazanylantipyrin), RR 29 (Dimethylamino-äthyl-methyl-aminoantipyrin) und die beiden metan-sulfosauren Verbindungen (RR 37 und RR 40) bilden eine Ausnahme in dieser Hinsicht. Gewisse Gesetzmäßigkeiten im Vergiftungsbild liessen sich aus der Art der chemischen Verbindung ableiten (s. S. 11).

Auch die temperatursenkenden Eigenschaften der untersuchten Verbindungen sind bis auf das Thiazanylantipyrin gering, wenn überhaupt vorhanden. Es scheint demnach, daß die Verlängerung der Substituenten in Stellung 4 des Aminophenazons zu einem Verlust der temperatursenkenden Eigenschaft des Aminophenazons führt.

Vergleicht man die Antihistaminwirkung der Pyrazolon-abkömmlinge mit einem bekannten Antihistaminikum wie Antazolin, so sind die hier untersuchten Verbindungen mit der stärksten Antihistaminwirkung (RR 28, RR 36, RR 26 und RR 35) um zwei Zehnerpotenzen geringer wirksam als Antazolin. Die Gegenüberstellung der Toxizität bei intraperitonealer Applikation an der Maus zeigt, daß Antazolin nach Hauschild (1960) eine LD₅₀ von ca. 125 mg/kg besitzt. In orientierenden Versuchen wurde für

RR 28, RR 36, RR 26 und RR 35 eine ebenfalls in dieser Größenordnung liegende Dosis letalis 50 gefunden. Demnach ist die therapeutische Breite bei den untersuchten Pyrazolon-Derivaten wesentlich geringer als beim Antazolin.

Die spasmolytischen Eigenschaften sind zwar im Vergleich zu Aminophenazon teilweise besser, aber die in dieser Hinsicht wirksamsten Verbindungen sind auch diejenigen mit der größten Toxizität. So bewirken die Verbindungen RR 28, RR 36, RR 46, RR 39, RR 26 und RR 35 in einer Konzentration von 1 bis $5 \times 10^{-5} \text{M}$ eine vollständige Hemmung der Azetylcholin-Kontraktion, während Aminophenazon in diesen Konzentrationsbereichen nur eine schwach angedeutete Wirkung zeigt. Beim Vergleich der Dosis letalis 50 dieser Substanzen mit Aminophenazon (Tabelle 4, S. 12) sieht man jedoch, daß diese Derivate ungefähr dreimal so toxisch sind wie Aminophenazon. Auch bei einem Vergleich von RR 46 (Thiazanyläthyl-isobutyl-aminoantipyrin) und RR 35 (Thiazanylpropyl-benzyl-aminoantipyrin) mit einem Spasmolytikum wie Trasentin H, besitzen die beiden Thiazanylverbindungen eine wesentlich geringere therapeutische Breite. Zwar liegen die spasmolytisch wirksamen Konzentrationen (1×10^{-6} bis $1 \times 10^{-5} \text{M}$) gegenüber Azetylcholin ($1 \times 10^{-7} \text{M}$) in derselben Größenordnung, aber die beiden RR-Verbindungen sind etwa dreimal so toxisch wie Trasentin H (LD 50 i.p. Ratte 125 mg/kg).

Die hergestellten Pyrazolon-Derivate wurden weiterhin auf ihre analgetische Wirksamkeit im Tierversuch geprüft. Da sich bei den Untersuchungen das Thiazanylantipyrin (RR 9) als die wirksamste Substanz erwies, wurde es in recht umfangreichen Versuchen der Analgesieprüfung mit Aminophenazon und Morphin verglichen. Aus den Abbildungen 5, 9 und 10 ergibt sich, daß ein analgetischer Effekt erst dann feststellbar ist, wenn toxische Dosen angewendet werden. Das gleiche gilt für die Untersuchungen mit Aminophenazon (Abbildungen 3, 6, 7 und 11), eine Tatsache, die aus den zahlreichen experimentellen Arbeiten mit Aminophenazon über dasselbe Problem bekannt ist. Im Phenylbenzochinontest (Tabelle 7) ist Thiazanylantipyrin wirkungslos, während Aminophenazon eine geringe Wirkung zeigt. In vergleichenden Untersuchungen mit Morphin gelang es aber, selbst in geringen Dosen deutliche analgetische Wirkungen zu erzielen.

Die Untersuchung von Substanzen auf ihre analgetischen Eigenschaften ist ein schwieriges und nicht ganz neues Problem. Allein die Vielzahl der angegebenen Methoden weist auf die Schwierigkeiten hin, die bei der Wahl des Untersuchungsobjektes, der Deutung seiner Reaktion auf einen Schmerzreiz und in der Auswertung der Ergebnisse auftreten (G o e t z l et al., 1943, B e e c h e r 1957 u.a.m.). Mittel, die zur Schmerzlinderung in der Klinik seit langem bewährt sind, zeigen in therapeuti-

schen Dosen im Tierversuch sowohl qualitativ als auch quantitativ häufig nur unbefriedigende Resultate. Erst in toxischen Dosen läßt sich ein Effekt nachweisen. Relativ günstige Verhältnisse liegen noch bei den Verbindungen der Morphin-Reihe vor, wenngleich A n d r e l l (1954) die hypnotische Komponente der Morphinwirkung als mögliche Ursache eines analgetischen Effektes diskutiert. Fast unüberwindlich können die Schwierigkeiten jedoch sein, wenn es darum geht, Stoffe vom Typ des Aminophenazons bzw. der Salizylsäure auf ihre schmerzlindernden Eigenschaften zu prüfen. H i l d e b r a n d t (1954), D a v i e s et al. (1946), W o o l f e und M a c - c o n a l d (1944), O h l s s o n (1955) u.a.m. fanden, daß Aminophenazon im Experiment als Analgetikum unwirksam ist.

Eine recht brauchbare Methode schien die nach S i e g - m u n d et al. (1957) zu sein, bei der Phenylbenzochinon, intraperitoneal appliziert, eine Reizung des Peritoneums bewirkt. Aber auch hier blieb die zu beobachtende Wirkung der Pyrazolon-Derivate hinter der des Morphins zurück.

Ein besonderes Faktum ist die Ablenkbarkeit der Tiere bei den verschiedenen Untersuchungsmethoden. N e u h o l d und T a e s c h n i e r (1962) haben sich mit diesem Problem beschäftigt und fanden eine Ablenkung im Sinne der

analgetischen Wirkung bei der Essigsäure-Methode nach K o s t e r von 65 %, bei der Wärmeplatten-Methode nach E d d y von 34 %, bei der Brennstrahl-Methode nach G r o s s von 16 % und bei der Kaninchenzahnreizung keine Ablenkung, wenn sie den Tieren 5 % Krotonöl subkutan applizierten.

Eine mündliche Aussage über einen Schmerz kann nur von einem Menschen gegeben werden. Selbst in diesem Falle ist der Schmerz jedoch ein Phänomen, das nur von dem Individuum selbst erlebt und definiert werden kann (B e e c h e r 1957). Zweifellos ist ein großer Teil des Schmerzerlebnisses und der Reaktion darauf im Psychischen gelegen und durch die Psyche beeinflussbar. Diese Tatsache bringt es mit sich, daß eine objektive Bewertung der Schmerzintensität außerordentlich schwierig ist. Diese will man aber im Tierversuch bestimmen, läßt dabei aber außer acht, daß ein Tier keine Aussage über die Quantität und Qualität eines Schmerzes machen kann. Was man im Tierversuch beobachtet, sind Abwehrreaktionen bzw. Fluchtreaktionen auf einen Reiz hin, der eventuell Gefahr für das Tier bedeutet. Diese Abwehr- oder Fluchtmechanismen lassen aber keinen Schluß auf die (empfundene) Intensität des Schmerzreizes zu (S t a r k e n - s t e i n 1932). Zum anderen erscheint es fragwürdig, etwas in Zahlen ausdrücken zu wollen, was man vorher

nicht einmal definiert hat; denn eine klare Definition des Schmerzes ist bisher noch nicht gegeben worden (B e e c n e r 1957).

Nach all dem Gesagten ist daher eine Prüfung von Substanzen auf ihre analgetischen Eigenschaften im Tierexperiment von zweifellosem Wert. Nur eine kritische Untersuchung der Analgetika am Menschen im doppelten Blindversuch vermag eine Aussage zu machen.

S c h o e n (1952) stellt die Behauptung auf, daß die analgetische Wirkung mit der antipyretischen annähernd parallel laufen soll, da beide Regulationsstellen anatomisch und funktionell eng miteinander verbunden sind. F l e i s c h und D o l i v o (1953) haben dagegen bestritten, daß eine derartige Beziehung besteht. Nach ihrer Ansicht kann ein Analgetikum nicht auf Grund seines antipyretischen Effektes erkannt werden. Die Beweisführung für ihre Aussage ist aber aus dem einzusehenden Material nicht zwingend, denn es wurden keine exakten Dosis-Wirkungskurven von ihnen angegeben, die eindeutig das Nichtvorhandensein einer Beziehung zwischen analgetischer und antipyretischer Wirkung beweisen. Die Schwierigkeit liegt aber auch darin begründet, Dosis-Wirkungskurven für eine analgetische Eigenschaft aufzustellen. Die Tatsache aber, daß alle analgetisch wirksamen Verbindungen der Pyrazolon-, Phenazetin- und Anilinderivate auch eine antipyretische Wir-

kung besitzen, ist nicht zu leugnen. Obgleich daher eine Parallelität der Dosis-Wirkungskurven bisher nicht bewiesen ist, mag jedoch eine Untersuchung der antipyretischen Wirksamkeit zur Erlangung einiger Anhaltspunkte über das eventuelle Vorliegen einer analgetischen Wirkung eine gewisse Bedeutung haben.

Zu B): Die Untersuchung des Thiazanyl-propyl-phenothiazins ergab eine nur sehr geringe sedative Wirkung, verglichen mit entsprechenden Dosen von Promazin. Auch die für viele Phenothiazine typische "Potenzierung" der Wirkung von Schlafmitteln und Analgetika kommt dieser Verbindung nur in sehr geringem Maße zu.

Auffallend ist jedoch, daß die spasmolytische und histaminantagonistische Wirkung der des Promazins nicht nachsteht. Dabei muß aber erwähnt sein, daß Promazin nicht zu den stärksten Antihistaminika dieser Verbindungsklasse gehört.

Die in vieler Hinsicht interessanteste Wirkung der Phenothiazine stellt ihr Effekt auf die Psyche dar. Besonders in der Behandlung endogener Psychosen haben sich diese Substanzen in der letzten Zeit sehr bewährt.
(H i p p i u s u n d K a n i g 1958).

Leider ist es trotz zahlreicher Versuche bisher nicht

gelingen, eine brauchbare Methode zu entwickeln, die es erlaubt, im Tierexperiment eine derartige psychotrope Wirkung zu erkennen. Hinweise auf eine möglicherweise vorhandene Wirkung sind zwar zu erzielen, aber die Untersuchung am Menschen erbringt erst letztlich den exakten Beweis, was im Falle des RR 18 ebenfalls durchgeführt werden mußte.

Zu C): Die Umwandlung der Diäthylgruppe des Nikethamids unter Einführung eines Schwefelatoms in einen Thiazanring erzeugte eine pharmakologische Wirkungsveränderung. Augenfällig sind nicht mehr die starke Unruhe und der Tremor, sondern Mattigkeit und Bewegungsarmut der Tiere. Die Blutdruckwirksamkeit bleibt dagegen erhalten. Bereits vor Jahren durchgeführte systematische Untersuchungen von U h l m a n n (1924) haben ergeben, daß die blutdrucksteigernde wie auch die erregende Wirkung auf das ZNS in dieser Verbindungsklasse erst nach Diäthylierung, besonders Äthylierung, der Säureamidgruppierung auftritt. Eine starke Blutdruckwirksamkeit, verbunden mit einer geringen erregenden Wirkung, scheint in dieser Stoffklasse noch nicht beschrieben zu sein.

Zu D): Zwei Wirkungen des α -Thiazanyll- β -chloräthans

waren besonders auffallend: 1. Erzeugung eines neurologischen Ausfallbildes, 2. "azetylcholinartige" Wirkung auf isolierte Organe.

Die nach Gabe von α -Thiazanyl- β -chloräthan (RR 18) auftretenden neurologischen Störungen glichen den von Goldin et al. (1943) nach Applikation von β -Chloräthylamin-Derivaten beschriebenen. Die Autoren hatten ausgeprägte histologische Veränderungen, Pyknose und Fragmentation der Zellen im Kleinhirn und im Bereich des Hirnstammes, der Medulla und des oberen Rückenmarks, wo multiple Gliosen zu finden sind, festgestellt. Ein kausaler Zusammenhang zwischen Ausfallerscheinungen und histopathologischen Veränderungen muß angenommen werden, da die in dieser Beziehung unwirksamen β -Hydroxyanaloge keine Veränderungen an den Nervenzellen verursachen. Entsprechende Untersuchungen mit RR 18 wurden nicht vorgenommen.

Die Tatsache, daß die "azetylcholinartigen" Wirkungen durch Atropin aufhebbar sind, spricht dafür, daß die untersuchten β -Chloräthyl-Derivate eine Affinität zu den gleichen Rezeptoren aufweisen, an die Azetylcholin gebunden wird. Auffallend ist, daß eine außerordentlich kleine Konzentration von Atropin (1 bis 5×10^{-6} M) ausreicht, um die Wirkung von 1×10^{-4} M RR 18 am Dünndarmpräparat aufzuheben. Dieser Befund, der auch mit Atropin an entsprechenden Derivaten, α -Morpholino- β -chloräthan und Diäthylamino- β -chloräthan, gefunden wurde, kann so ge-

deutet werden, daß die β -Chloräthylamine entweder eine wesentlich geringere Affinität zum Rezeptor besitzen als Azetylcholin, oder daß ein nur in sehr viel geringerer Konzentration vorliegendes Umwandlungsprodukt des α -Thiazanyl- β -chloräthans die Wirkung entfaltet.

Neben der bekannten alkylierenden Wirkung der β -Chloräthylamine gegenüber Körperbausteinen muß bei der Analyse der pharmakologischen Wirkung derartiger alkylierender Substanzen in Betracht gezogen werden, daß an den sehr reaktionsfähigen Verbindungen in vivo wie in vitro intramolekulare Umwandlungen stattfinden können, die zur Entstehung neuer, möglicherweise pharmakologisch noch wirksamerer Verbindungen Anlaß geben können. Diese sind besonders in alkalischer Lösung zu erwarten. Prinzipiell erscheinen folgende Reaktionen möglich:

1. "Innere" Alkylierung unter Bildung eines Äthylenaminringes
2. Weitere Umsetzung dieser Verbindung mit Wasser und Bildung des entsprechenden Alkohols
3. Reaktion mehrerer Moleküle miteinander
 - a) Unter Bildung entsprechender alipathischer Verbindungen mit endständigen -OH- oder -Cl-Gruppen
 - b) Unter Bildung entsprechender zyklischer Verbindungen

In Abb. 26 ist ein Überblick über die möglichen Umwandlungsprodukte gegeben. Aus didaktischen Gründen wurde die Diäthylamino- β -chloräthanverbindung als Ausgangssubstanz gewählt.

nicht der alkalisch behandelten Ausgangssubstanz entsprachen. Die Vermutung liegt daher nahe, daß aliphatische Additionsprodukte für den Effekt verantwortlich gemacht werden müssen (Punkt 5a). Leider konnten Versuche in dieser Richtung bisher noch nicht gemacht werden, da die Synthese dieser Verbindungen außerordentlich schwierig ist. Bei der Reaktion entstehen viele Polymere, die nur schwer voneinander getrennt werden können.

Die völlig neue atropinresistente Wirkung, die am Blutdruck nach Alkalisieren der Ausgangslösung auftritt, läßt darauf schließen, daß nicht nur ein Umwandlungsprodukt auftreten kann. Es werden weitere Untersuchungen notwendig sein, um die Analyse dieser relativ komplizierten Vorgänge abzuschließen.

V. Schluß

Zahlreiche Thiazanyl-Derivate der Pyrazolon-, Pheno-thiazin-, Nikotinsäure- und β -Chloräthylklasse wurden untersucht und ihre Wirkungsweise mit denen analoger bekannter Verbindungen verglichen.

Die Einführung verschiedener Radikale führte in der Thiazanyl-Pyrazolongruppe zu bestimmten Gesetzmäßigkeiten im Vergiftungsbild. Generell war eine Toxizitätszunahme gegenüber dem Aminophenazon bei einer Abnahme bzw. einem Verlust der antipyretischen Wirkung festzustellen. Die wirksamste Verbindung (RR 9) wurde in ausgedehnten Analgesieversuchen untersucht. Eine Verbesserung der Wirksamkeit gegenüber Aminophenazon ließ sich nicht nachweisen.

Die Untersuchung des Thiazanyl-propyl-phenothiazins (RR 15) erbrachte keine Wirkungsverstärkung im Vergleich zu Promazin.

Die heterozyklische Ringschlußbildung am Nikethamid zur Thiazanylnikotinsäure führte zur Veränderung des toxischen Erscheinungsbildes bei erhaltener Blutdruckwirksamkeit.

Auffällig war bei der Untersuchung des Thiazanyl-Äthan-Derivats und analoger Verbindungen die Erzeugung neurologischer Ausfallerscheinungen und die "azetyl-

cholinartige" Wirkung. Eine endgültige Aufklärung der Wirkungsursache gelang nicht in den Versuchen. Weitere Experimente, besonders mit den hypothetisch formulierten Verbindungen, werden deshalb notwendig sein.

VI. Literaturverzeichnis

- Andrell, P. O. :Cutaneous pain elicited in man by thermal radiation: Dependence of the threshold intensity on stimulation time, skin temperature and analgesics
Acta pharmacol. et toxicol. 10, 30-37, 1954
- Albus, G. :Tierexperimentelle Untersuchungen über die Weckwirkung handelsüblicher Analeptica unter besonderer Berücksichtigung von Cardiazol und Coramin
AePP 182, 471-476, 1956
- Ammon, R. :Pflügers Arch. ges. Physiol. 233, 486, 1934
- Beecher, H. K. :The measurement of pain
Pharmacol. Rev. 9, 59-209, 1957
- Berti, T. und L. Cima :Einfluß der Temperatur auf die pharmakologische Wirkung des Chlorpromazins
Arzneimittelf. 5, 73, 1955
- Brock, N. und H. J. Horst :Reaktionen von Bis-(β -chloräthyl)-amin in vitro und in vivo
Arzneimittelf. 11, 164-169, 1961
- Courvoisier, S. et al. :Propriétés pharmacodynamiques du chlorhydrate de chloro-3-(diméthylamino-3'-propyl)-10-phénothiazine (4560 R. P.)
Arch. int. Pharmacodyn. 92, 305, 1953
- Chang und J. H. Gaddum :J. Physiology 79, 255, 1935
- Davies, O. L. et al. :A method for the evaluation of analgesic activity using rats
Brit. J. Pharmacol. 1, 255-264, 1946
- van Esfeld, L. W. :Pharmakologie des Vasomotoren-zentrums I
AePP 147, 297, 1930

- van Esfeld, L. W. :Pharmakologie des Vasomotoren-
zentrums II
AePP 149, 348, 1930
- Friebel, H. et al. :Beziehungen zwischen der chemischen
Konstitution und der pharmakologi-
schen Wirkung einiger Phenothiazin-
derivate
Arzneimittelf. 4, 171, 1954
- Fleisch, A. und M. Dolivo :Auswertung der Analgetika im Tier-
versuch
Helv. physiol. pharmacol. Acta 11,
305, 1953
- Fühner, H. :Ein Vorlesungsversuch zur Demon-
stration der erregbarkeitssteigern-
den Wirkung des Physostigmins
AePP 82, 81-85, 1918
- Goetzel, F. R. et al. :A critical analysis of algesime-
tric methods with suggestions for
a useful procedure
Quart. Bull. N.West Univ. med.
School, Chicago 17, 280-291, 1943
- Goldin, A. et al. :A neurological syndrome induced by
administration of some chlorinated
tertiary amines
J. Pharmacol. exper. Therap. 94,
249-261, 1948
- Hauschild, F. :Lehrbuch der Pharmakologie 1956,
Seite 914
Lehrbuch der Pharmakologie 1960,
Seite 656-657
- Heubner, W. und W. Silber :Studien über die Prüfung antipyre-
tischer Mittel nebst Vergleich
eines optisch aktiven Antipyrin-
derivates mit seinem Racemat
AePP 169, 530, 1933
- Hildebrandt, F. :Die Prüfung der Analgetica im
Tierexperiment mittels einer neuen
Methode
AePP 174, 405, 1934

- Hippius, H. und K. Kanig :Neue Phenothiazin-Derivate für die psychiatrische Pharmakotherapie
Fortschritte der Neurologie, Psychiatrie 26, 583, 1958
- Kärber, G. :Beitrag zur kollektiven Behandlung pharmakologischer Reihenversuche
AePP 162, 480, 1931
- Kramer, M. :Entzündungshemmung durch Fe-Präparate
AePP 220, 391, 1953
- Macintosh, F. C. und W. L. M. Perry :Biological estimation of acetylcholine
Methods in Medical Research III, Chicago 8, 78
- Magnus, R. :Versuche am überlebenden Dünndarm von Säugetieren
Pflügers Arch. ges. Physiol. 102, 123, 1904
- Marquardt, P. und H. Schumacher :Arzneimittel der Phenothiazinreihe
Arzneimittelf. 4, 223, 1954
- Nieschulz, O. et al. :Pharmakologische Untersuchung über N-methyl-piperazinyl-N'-propyl-phenothiazin
Arzneimittelf. 8, 199, 1958
- Heuhold, K. und M. Taeschler :Tierexperimentelle Untersuchungen zum Phänomen der Schmerzablenkung
AePP 243, 300-301, 1962
- Ohlsson, L. :Algesimetric studies by the hot plate method in mice
Acta pharmacol. toxicol. 9, 322-331, 1953
- Freussmann, R. :Chlorabspaltbarkeit und Wirksamkeit bei N-Lost-Verbindungen
Arzneimittelf. 8, 9-10, 638-643, 1958

- Reinhardt, J. F. und
E. J. de Beer :zit. nach Burn, J. H., Biological
Standardization
2. Auflage, Seite 313, Oxford 1950
- Rischke, H.-P. :Zur Pharmakologie von β -Chlor-
äthylaminen
AeFP 246, 60, 1963
- Rothlin, E. und
A. Cerletti :Über einige pharmakologische Unter-
suchungen an Mäusen mit congenita-
ler Drehsucht
Helv. physiol. pharmacol. Acta
10, 319-327, 1952
- Ruckstuhl, K. :Beitrag zur pharmacodynamischen
Prüfung der Analgetica
Dissertation Bern, 1939
- Rudberg, T. :Occurence of the "waltzing syndro-
me" in mice after administration
of Aminodipropionitril
Acta pharmacol. (Kbh) 13, 233-239,
1957
- Schoen, R. :Klinische Stellung zu den Analge-
tica
AeFP 216, 90-113, 1952
- Siegmund, E. et al. :A method for evaluating both non-
narcotic and narcotic analgesics
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 95,
729, 1957
- Starkenstein, E. :Zur Methodik der Prüfung schmerz-
stillender Mittel im Tierversuch
AeFP 165, 325-338, 1932
- Stumpf, Ch. :Handbuch experim. Pharmakologie
Ergänzungswerk XVI, 2, 34-35, 1962
- Uhlmann, F. :Über Coramin
Zeitschr. exp. Med. 43, 556, 1924
- Wirth, W. :Zur pharmakologischen Wirkung von
Promazin
Arzneimittelf. 8, 507, 1958
- Wirth, W. et al. :Zur Pharmakologie acylierter Pheno-
thiazin-Derivate
Arch. int. Pharmacodyn. 115, 1,
1958

Woolfe, G. und
D. D. Macdonald

:The evaluation of the analgesic
action of pethidine hydrochlorid
(Demerol)

J. Pharmacol. exp. Therap. 80,
300-307, 1944

Mein aufrichtiger Dank gilt Herrn Professor Dr. Herken für die Überlassung des Themas meiner Doktorarbeit und für die Gastfreundschaft, die ich stets in seinem Institut genießen durfte.

Für die Herstellung und Überlassung der untersuchten Verbindungen möchte ich Herrn Dr. Schöne, Fa. Rudolf Reiss, Berlin, danken.

Lebenslauf

Am 2. September 1936 bin ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Kurt Rischke und seiner Ehefrau Maria, geb. Fischer, in Mohrungen/Ostpreußen geboren. Meine Schulausbildung begann 1942 in der Volksschule in Mohrungen. Die Kriegseignisse zwangen uns 1944 zur Flucht aus Ostpreußen. Von 1946 bis 1949 besuchte ich die Mittelschule in Beeskow, Mark Brandenburg. Nach unserem Umzug besuchte ich von 1949 an die Waldoberschule in Berlin-Charlottenburg, an der ich 1955 meine Reifeprüfung ablegte.

Nach einem zweisemestrigen Studium der Anglistik und Historie begann ich 1956 mit dem Medizinstudium an der Freien Universität Berlin. 1962 bestand ich das Staatsexamen an derselben Universität. Während meiner Medizinalassistentenzeit habe ich bisher an dem Pharmakologischen Institut der Freien Universität Berlin, an der Inneren Abteilung des Jung-Stilling-Krankenhauses Siegen und auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Weilburg/Lahn gearbeitet. Augenblicklich bin ich an der Universitäts-Frauenklinik Giessen beschäftigt und stehe vor dem Abschluß meiner Medizinalassistentenzeit.

Seit Juli 1963 bin ich verheiratet.

